



Brasília, DF | junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 831

Raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV

2023 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE, Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde – NATS/CDTS, Fundação Oswaldo Cruz

Carmen Nila Phang Romero Casas

Milene Rangel da Costa

Raquel Santos de Souza

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramis Tupina Alcantara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Lista de figuras

Figura 1. Árvore de decisão utilizada.....	18
--	----

Lista de quadros

Quadro 1. Classificação do risco de exposição ao HIV para criança nascida de mãe vivendo com HIV.....	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 3. Preço da tecnologia.	16
Quadro 4. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.	17
Quadro 5. Esquema profilático vigente (2018).....	19
Quadro 6. Esquema profilático proposto (2022).....	19

Lista de tabelas

Tabela 1. Gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos.....	21
Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação do raltegravir nos esquemas de profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS.	21
Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 12/2023 de acordo com a origem.....	24
Tabela 4. Características demográficas do participante da consulta pública nº 12/2023, no formulário técnico-científico.	25
Tabela 5. Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº 12/2023 de acordo com a origem.	26
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2023, no formulário de experiência e opinião.	26

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO.....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2 Tratamento recomendado	12
4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
5.1 Preço da tecnologia	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	16
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	16
6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	17
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	17
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	17
7.1 Avaliação econômica	17
7.2 Impacto orçamentário	20
8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	21
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	22
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	23
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	23
13. CONSULTA PÚBLICA.....	23
13.1. Contribuições técnico científicas	24
13.2. Contribuições sobre experiência e opinião	26
13.3. Avaliação global das contribuições	27
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	28
15. DECISÃO	28
16. REFERÊNCIAS.....	29
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	30
1. APRESENTAÇÃO.....	31
2. CONFLITOS DE INTERESSE	31
3. RESUMO EXECUTIVO.....	32
4. CONTEXTO.....	33
4.1 Objetivo do parecer.....	33
4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	33
5. PERGUNTA DE PESQUISA	34

5.1 População	34
5.2 Intervenção.....	34
5.3 Comparador.....	34
5.4 Desfechos	35
5.5 Tipos de estudo	35
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	35
6.1 Termos de busca e bases de dados	35
6.2 Seleção de estudos	37
6.3 Caracterização do estudo incluído	39
7.1 Análise da qualidade do estudo incluído.....	42
Efeitos desejáveis da tecnologia	42
Efeitos indesejáveis da tecnologia	42
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	43
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
11. REFERÊNCIAS.....	46
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	48
1. APRESENTAÇÃO.....	49
2. CONFLITOS DE INTERESSE	49
3. INTRODUÇÃO	50
4. MÉTODOS.....	51
4.1 População-alvo	51
4.2 Perspectiva	51
4.3 Intervenção e Comparadores	51
4.4 Horizonte temporal	51
4.5 Taxa de desconto.....	51
4.6 Desfechos de saúde.....	51
4.7 Estimativa de recursos e custos	52
4.8 Eficácia.....	52
4.9 Pressupostos.....	53
4.10 Modelo econômico.....	53
4.11 Análise de sensibilidade	56
4.12 Limiar de disposição a pagar	56
5. RESULTADOS	56
6. REFERÊNCIAS.....	58
ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário.....	61
1. APRESENTAÇÃO.....	62
2. CONFLITOS DE INTERESSE	62
3. INTRODUÇÃO	63
4. MÉTODOS.....	63
4.1 Perspectiva	63
4.2 Horizonte temporal	63
4.3 Preço proposto para incorporação.....	63
4.4 Custos da profilaxia	63

4.5 População	64
4.6 <i>Market share</i>	66
5. RESULTADOS	66
6. LIMITAÇÕES.....	67
7. REFERÊNCIAS.....	68

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação para incorporação do raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do raltegravir 100 mg granulado, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Raltegravir 100 mg granulado.

Indicação: Profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Introdução: A transmissão materna ou transmissão vertical do HIV é um importante fator contribuinte para a pandemia do HIV. O vírus do HIV pode ser transmitido de uma mulher vivendo com HIV para seu bebê durante a gravidez, trabalho de parto ou parto, ou após o parto através da amamentação. Sem tratamento, a infecção pelo HIV em lactentes e crianças pequenas resulta em mortalidade precoce ou cria uma condição crônica vitalícia que aumenta muito a morbidade, reduz a expectativa de vida, impõe um grande fardo à criança e à família e contribui para perdas humanas, sociais e econômicas.

Pergunta: O uso do medicamento raltegravir 100 mg granulado é eficaz e seguro para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV?

Evidências clínicas: Das 417 referências identificadas nas quatro bases científicas consultadas, apenas um estudo contribuiu para a análise do uso de raltegravir 100 mg granulado em crianças expostas ao HIV por transmissão vertical. Este estudo não foi realizado para mensurar a eficácia, contudo nenhum dos neonatos incluídos em qualquer uma das duas coortes foi diagnosticado com HIV. O raltegravir granulado foi bem tolerado e apenas um evento adverso encontrado foi possivelmente associado a ele. O estudo demonstrou que foi possível formular um regime de raltegravir granulado que pode ser administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV: 1,5 mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida. No entanto, considerando as características dos participantes incluídos no estudo, o raltegravir granulado não é recomendado para prematuros ou para recém-nascidos com menos de 2 kg. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos segurança e tolerabilidade.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de árvore de decisão do raltegravir 100 mg granulado (RAL) comparado à nevirapina (NVP), para profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos de alto risco, com idade gestacional igual ou maior a 37 semanas. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi de quatro semanas (tempo de duração da profilaxia). O custo incremental da profilaxia com raltegravir foi de R\$ 1.088,62. Considerando os parâmetros utilizados, principalmente a maior resistência encontrada à nevirapina, a profilaxia com raltegravir se apresentou como mais efetiva e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) resultou em R\$ 6.538,26 por caso evitado de infecção pelo HIV em neonato no cenário base. Os resultados de benefício monetário líquido (NMB) encontrados foram de R\$ 32.824,68 para raltegravir e R\$ 27.930,00 para a nevirapina.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada análise do impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema contendo raltegravir 100 mg granulado, na perspectiva do SUS, considerado um horizonte temporal de 5 anos, comparado ao esquema contendo nevirapina 10 mg/ml para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV. Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação, o gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos seria de R\$ 6.028.223,73. Foi estimado que o uso do novo esquema de profilaxia contendo raltegravir 100 mg granulado em substituição ao esquema anterior contendo nevirapina, resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 6.098.699,79 em 5 anos.

Recomendações internacionais: Foram consultadas as agências internacionais de *ATS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)* sobre o raltegravir granulado de 100 mg. Contudo, não foram encontrados documentos para a apresentação de interesse.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao vírus.

Considerações finais: Os dados disponíveis até o momento sobre o uso de raltegravir 100 mg granulado na profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas de alto risco são provenientes de ensaio clínico de fase 1, não comparativo, sem grupo controle, que demonstrou que o raltegravir granulado foi bem tolerado e que pode ser

administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV. Por outro lado, este estudo não foi realizado para mensurar a eficácia. Na avaliação econômica, a profilaxia com raltegravir se apresentou mais efetiva e a ICER resultou em R\$ 6.538,26 por caso evitado de infecção pelo HIV em neonato no cenário base. Os resultados de benefício monetário líquido encontrados foram de R\$ 32.824,68 para raltegravir e R\$ 27.930,00 para a nevirapina. Já a análise do impacto orçamentário, considerando um *market share* de 100% no primeiro ano de incorporação, apontou que o gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos seria de R\$ 6.028.223,73. Foi estimado que o uso do novo esquema de profilaxia contendo raltegravir 100 mg granulado, em substituição ao esquema anterior contendo nevirapina, resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 6.098.699,79 em 5 anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública nº 06/2023, no período entre 13/02/2023 e 26/02/2023, para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 116ª Reunião Ordinária, no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar da escassez de evidências disponíveis no momento, trata-se de uma população pouco estudada em ensaios clínicos e com uma necessidade de saúde relacionada à alta resistência que atualmente se tem com o uso da alternativa disponível no SUS, a nevirapina. Dessa forma, entendeu-se que a incorporação da apresentação farmacêutica granulada do raltegravir seria apropriada para essa faixa etária dos pacientes atendidos no SUS.

Consulta pública: Foi realizada entre 19/04/2023 e 08/05/2023 a Consulta Pública nº 12/2023. Foram recebidas três contribuições, todas concordantes com a recomendação preliminar, sendo uma técnico-científica e duas sobre experiência ou opinião. A única contribuição técnico-científica foi enviada por pessoa física e profissional de saúde. Foi anexado um documento elaborado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, que sugeriu um período mais longo para implementação do protocolo de HIV nos estados e municípios, considerando a logística da distribuição e dispensação do novo medicamento. Não foram recebidas informações adicionais sobre evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. As duas contribuições de experiência e opinião foram enviadas por pessoas físicas, sendo uma de familiar, amigo ou cuidador de paciente e a outra de profissional de saúde, sem nenhum documento anexado. Citou-se os seguintes potenciais benefícios com raltegravir granulado: melhor profilaxia para recém-nascidos de alto risco; maior facilidade de administração; maior barreira genética; apresentação farmacêutica que melhora a adesão ao tratamento. Por fim, considerou-se que as contribuições recebidas na CP estiveram alinhadas com a recomendação preliminar da Conitec, não justificando mudança de entendimento sobre o tema.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 828/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, publicada no Diário Oficial da União nº 126, seção 1, página 118, em 5 de julho de 2023.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A transmissão materna ou transmissão vertical do HIV é um importante fator contribuinte para a pandemia do HIV, globalmente respondendo por 9% das novas infecções no ano de 2017. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2020, em todo o mundo, aproximadamente 150.000 crianças adquiriram o HIV e cerca de 1,8 milhão de crianças viviam com HIV (1).

O HIV pode ser transmitido de uma mulher vivendo com HIV para seu bebê durante a gravidez, trabalho de parto ou parto, ou após o parto através da amamentação. Mundialmente, cerca de 1,3 milhão de mulheres vivendo com HIV engravidam a cada ano. Sem tratamento, aproximadamente 15 a 30% das crianças nascidas de mulheres vivendo com HIV irão adquirir o HIV durante a gestação e o parto, outras 5 a 15% das crianças irão adquirir o vírus por meio da amamentação. Sem tratamento, a infecção pelo HIV em lactentes e crianças pequenas resulta em mortalidade precoce para muitos ou cria uma condição crônica vitalícia que aumenta muito a morbidade, reduz a expectativa de vida, impõe um grande fardo à criança e à família e contribui para perdas humanas, sociais e econômicas (1).

No Brasil, no período de 2000 até junho de 2022, foram notificadas 149.591 gestantes/parturientes/puérperas infectadas pelo HIV, das quais 8.323 no ano de 2021, com uma taxa de detecção de 3,0 gestantes/mil nascidos vivos (NV). Verificou-se que 37,1% das gestantes eram residentes da região Sudeste, seguida pelas regiões Sul (29,1%), Nordeste (18,9%), Norte (9,1%) e Centro-Oeste (5,8%). Entre 2011 e 2019, a taxa de detecção de gestantes com infecção pelo HIV elevou-se em 30,8% (passando de 2,3 para 3,0 casos/mil NV), seguida de estabilidade nos anos consecutivos (2).

De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), entre 2015 e junho de 2022 foram notificados 54.804 casos de crianças expostas ao HIV no Brasil, sendo 19.537 (35,6%) na região Sudeste, 13.152 (24,0%) na região Nordeste, 12.702 (23,2%) na região Sul, 6.308 (11,5%) na região Norte e 3.093 (5,7%) na região Centro-Oeste. No período analisado 97,4% tinham menos de 1 ano de vida, sendo 91,6% de crianças com menos de 7 dias (2).

4.2 Tratamento recomendado

Todas as crianças nascidas de mães vivendo com HIV devem receber antirretroviral como uma das medidas profiláticas para transmissão vertical. Para definição do esquema profilático, a criança deverá ser classificada em alto ou baixo risco de exposição, de acordo com os critérios apresentados no Quadro 1 (3).

A profilaxia deve ser iniciada o mais precocemente possível após o nascimento, preferencialmente nas primeiras quatro horas de vida. A indicação da profilaxia após 48 horas do nascimento deve ser avaliada de forma individualizada (3).

Quadro 1. Classificação do risco de exposição ao HIV para criança nascida de mãe vivendo com HIV.

Risco	Critérios
Alto risco	Mães sem pré-natal, OU
	Mães sem tratamento antirretroviral (TARV) durante a gestação, OU
	Mães com indicação de profilaxia no momento do parto e que não a receberam, OU
	Mães com início de TARV após 2ª metade da gestação, OU
	Mães com infecção aguda pelo HIV durante a gestação, OU
	Mães com a carga viral do HIV (CV-HIV) detectável no 3º trimestre, recebendo ou não TARV, OU
	Mães sem CV-HIV conhecida, OU
Mães com Teste Rápido (TR) positivo para o HIV no momento do parto (sem diagnóstico e/ou seguimento prévio).	
Baixo risco	Mães em uso de TARV na gestação E com CV-HIV indetectável a partir da 28ª semana (3º trimestre) E sem falha na adesão à TARV

Fonte: DCCI/SVS/MS.

O esquema profilático do grupo de alto risco de exposição é composto por três antirretrovirais: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e raltegravir (RAL) administrados por 28 dias. O RAL não pode ser administrado em crianças com idade gestacional (IG) abaixo de 37 semanas. Para essa situação ou outras contraindicações ao RAL, o esquema será composto de AZT e 3TC, administrado por 28 dias, concomitantemente com nevirapina (NVP) por 14 dias (3).

Crianças com idade gestacional abaixo de 34 semanas deverão realizar a profilaxia apenas com AZT durante 28 dias, independentemente do risco de exposição ao HIV (3).

Crianças do grupo de baixo risco recebem profilaxia contendo apenas AZT por 28 dias (3).

4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde

A terapia antirretroviral (TARV) em crianças vivendo com HIV/Aids (CVHA) possui particularidades, entre elas, a carência de formulações de antirretrovirais (ARV) em formas farmacêuticas pediátricas, palatabilidade dos medicamentos e exposição prévia a antirretrovirais maternos. Todos esses fatores contribuem e tornam o tratamento um desafio nessa população. A oferta de medicamentos com posologia favorável, formulação adequada, menor número de eventos adversos e melhor barreira genética é fundamental para esse grupo etário.

O raltegravir, um inibidor da integrase, é aprovado para uso desde o nascimento em recém-nascidos pré-termo com peso ≥ 2 kg e é recomendado como o regime preferido para recém-nascidos, e o regime alternativo de inibidores da integrase para neonatos com idade ≥ 4 semanas (4, 5).

A identificação precoce de crianças que vivem com HIV e a vinculação à TARV que salva vidas são etapas críticas para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV entre essa população. Bebês com teste positivo para HIV iniciam o tratamento logo após o diagnóstico, no entanto, as opções de TARV neonatal são limitadas. Por essa razão, a área técnica demandante, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS), solicitou a inclusão da apresentação farmacêutica do raltegravir em granulado dispersível, sendo a formulação pediátrica adequada para essa faixa etária e que promove uma melhoria na adesão ao tratamento, substituindo os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), como a NVP, para os quais taxas crescentes de resistência transmitida ao HIV foram detectadas entre bebês virgens de TARV vivendo com HIV (6). Além disso, a OMS recomendou esquemas baseados em RAL para o tratamento neonatal do HIV (7).

O tratamento precoce e eficaz da infecção pelo HIV em neonatos restringe o tamanho do reservatório viral, reduz a variabilidade genética do HIV e modifica a resposta imune. Devido a esses potenciais benefícios de início da TARV, os guias internacionais recomendam a profilaxia da transmissão vertical com três antirretrovirais, incluindo a AZT, 3TC e RAL para recém-nascidos com alto risco de aquisição perinatal do HIV (7).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O raltegravir é um inibidor da integrase, enzima responsável pela transferência do filamento de DNA viral do 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 dirigir a produção de novas partículas infecciosas virais e, dessa forma, a inibição da integração impede a propagação da infecção viral.

O medicamento raltegravir possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com data de 07/02/2022, para uso oral adulto e pediátrico acima de 2 anos, em duas apresentações: comprimidos revestidos de 400 mg e comprimidos mastigáveis de 25 mg e 100 mg, todas em frascos com 60 comprimidos (6).

O raltegravir 100 mg na apresentação granulado não possui registro na ANVISA e é adquirido via Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do 84º Termo de Cooperação Técnica (TCT) (7).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Raltegravir
Nome comercial	Isentress®
Apresentação	Grânulos para suspensão oral: embalagem de uso único de 100 mg.
Fabricante	Merck Sharp & Dohme Corp.
Indicação proposta	Em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1 em pacientes pediátricos com peso mínimo de 2 kg.

Posologia e Forma de Administração

Para recém-nascidos (nascimento até 4 semanas [28 dias] de idade): a dosagem da suspensão oral é baseada no peso, conforme abaixo:

Peso corporal (kg)	Volume (Dose) de Suspensão para ser administrado
Do nascimento até 1 semana - Dose uma vez ao dia*	
2 a menos de 3 kg	0,4 mL (4 mg) uma vez ao dia
3 a menos de 4 kg	0,5 mL (5 mg) uma vez ao dia
4 a menos de 5 kg	0,7 mL (7 mg) uma vez ao dia
1 a 4 semanas - Dose duas vezes ao dia †	
2 a menos de 3 kg	0,8 mL (8 mg) duas vezes ao dia
3 a menos de 4 kg	1 mL (10 mg) duas vezes ao dia
4 a menos de 5 kg	1,5 mL (15 mg) duas vezes ao dia

Nota: Se a mãe tomou ISENTRESS ou ISENTRESS HD 2-24 horas antes do parto, a primeira dose do recém-nascido deve ser administrada entre 24-48 horas após o nascimento.

*As recomendações de dosagem são baseadas em aproximadamente 1,5 mg/kg/dose.

†As recomendações de dosagem são baseadas em aproximadamente 3 mg/kg/dose.

Fonte: ISENTRESS® (raltegravir) label (bula disponibilizada pelo U.S. Food and Drug Administration – FDA).

Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022145s042,203045s016,205786s0081blrpl.pdf

Contraindicações: Nenhuma.

Advertências e Precauções: Foram notificadas reações cutâneas graves, potencialmente fatais e fatais. Isso inclui casos de síndrome de Stevens-Johnson, reação de hipersensibilidade e necrólise epidérmica tóxica. O tratamento deve ser interrompido imediatamente se ocorrer hipersensibilidade grave, erupção cutânea grave ou erupção cutânea com sintomas sistêmicos ou elevações das aminotransferases hepáticas. Devem ser monitorados o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas e a Síndrome de Reconstituição Imunológica.

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns de intensidade moderada a grave ($\geq 2\%$) são insônia, dor de cabeça, tontura, náusea e fadiga. Elevações da creatina quinase foram observadas em indivíduos que receberam ISENTRESS ou ISENTRESS HD. Miopatia e rabdomiólise foram relatadas. Deve ser usado com cautela em pacientes com risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise, como pacientes recebendo medicamentos concomitantes conhecidos por causar essas condições e pacientes com histórico de rabdomiólise, miopatia ou aumento da creatina quinase sérica.

Interações medicamentosas: A coadministração de ISENTRESS ou ISENTRESS HD e outros medicamentos pode alterar a concentração plasmática de raltegravir. O potencial para interações medicamentosas deve ser considerado antes e durante a terapia. A coadministração de ISENTRESS ou ISENTRESS HD com medicamentos que são fortes indutores de UGT1A1, como a rifampicina, pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de raltegravir.

5.1 Preço da tecnologia

Até o momento, a última aquisição federal do medicamento raltegravir 100 mg granulado foi realizada pelo Fundo Estratégico da OPAS em 2022. O preço da aquisição foi de R\$ 21,96 por sachê.

Quadro 3. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%	Preço praticado em compras públicas (SIASG)	Preço praticado em compras públicas (OPAS)
Raltegravir granulado de 100 mg (Sachê)	Não foi identificado preço fixado pela CMED	Não foi identificada compra pública nacional	R\$ 21,96 por sachê (importado)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Apenas um estudo contribuiu para a análise do uso de raltegravir 100 mg granulado em crianças expostas ao HIV por transmissão vertical. Clarke e colaboradores, 2020 (8) apresentaram resultados do ensaio clínico de fase 1, não comparativo, sem grupo controle, que teve desenho adaptativo em duas coortes para a determinação da dose adequada de raltegravir granulado em recém-nascidos expostos ao HIV.

A Coorte 1 foi composta por 16 neonatos (10 não expostos intrauterinamente ao raltegravir e 6 já expostos) que receberam duas doses únicas de raltegravir, uma dentro das primeiras 48 horas de vida, seguida de uma segunda dentro de sete a dez dias de vida. A dose inicial usada foi de 3 mg/kg para recém-nascidos cujas mães não receberam raltegravir durante a gravidez. As doses iniciais foram adaptadas de acordo com os estudos de farmacocinética dos primeiros recém-nascidos passando a 1,5 mg/kg. A Coorte 2 foi composta por 36 neonatos (26 não expostos intrauterinamente ao raltegravir e 10 já expostos). A dosagem testada foi 1,5 mg/kg uma vez ao dia até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida (8).

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

O estudo não foi realizado para mensurar a eficácia, contudo nenhum dos neonatos incluídos em qualquer uma das duas coortes foi diagnosticado com HIV (8).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O raltegravir granulado foi bem tolerado e apenas um evento adverso encontrado foi possivelmente associado a ele. O estudo demonstrou que foi possível formular um regime de raltegravir granulado que pode ser administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV: 1,5 mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida. No entanto, considerando as características dos participantes incluídos no estudo, o raltegravir granulado não é recomendado para prematuros ou para recém-nascidos com menos de 2 kg (8).

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O único estudo incluído neste relatório para a síntese de evidências não foi desenhado para estimar a eficácia, embora nenhum neonato tenha sido infectado pelo HIV. Esse dado merece uma interpretação cautelosa, portanto, não podemos assumir que a eficácia é de 100%. Dessa forma, temos limitações importantes para realizar uma ampla avaliação do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis. Quanto à segurança, o medicamento se mostrou seguro para neonatos nascidos a termo e com peso a partir de 2 kg, refletindo o que se espera do mesmo como desejável. Apenas um evento adverso relacionado ao medicamento foi encontrado, que pode ser considerado o único efeito indesejável digno de nota.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Para avaliar a qualidade da evidência foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (9). A qualidade dos desfechos de segurança e tolerabilidade foi considerada muito baixa.

Como o estudo não teve o objetivo de avaliar a eficácia do uso do raltegravir 100 mg granulado na profilaxia pós-exposição ao HIV em neonatos, mesmo que nenhum dos recém-nascidos incluídos tenha sido infectado pelo HIV, não seria adequado avaliar a qualidade de evidência para este desfecho.

Quadro 4. Classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

Desfecho	Classificação
Segurança e tolerabilidade	⊕○○○ Muito baixa

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade, na perspectiva do SUS, do raltegravir 100 mg granulado (RAL) comparado à nevirapina (NVP), para profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos de alto risco, com idade gestacional igual ou maior a 37 semanas. O horizonte temporal utilizado na avaliação foi o tempo de duração da profilaxia de quatro semanas.

A medida de efetividade utilizada no modelo foi o número de infecções por HIV evitadas. A escolha deste desfecho intermediário se justifica uma vez que é o mais apropriado para a demonstração de benefício clínico, ou seja, evitar a infecção por HIV é um benefício clínico direto para as crianças que tiveram exposição ao vírus em alto risco.

Foi construído um modelo de árvore de decisão (Figura 1) composto por dois braços mutuamente exclusivos comparando o percurso da população com o esquema profilático vigente (10) *versus* o esquema profilático proposto (3) (Quadros 2 e 3). Os pressupostos do modelo foram: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas e não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.

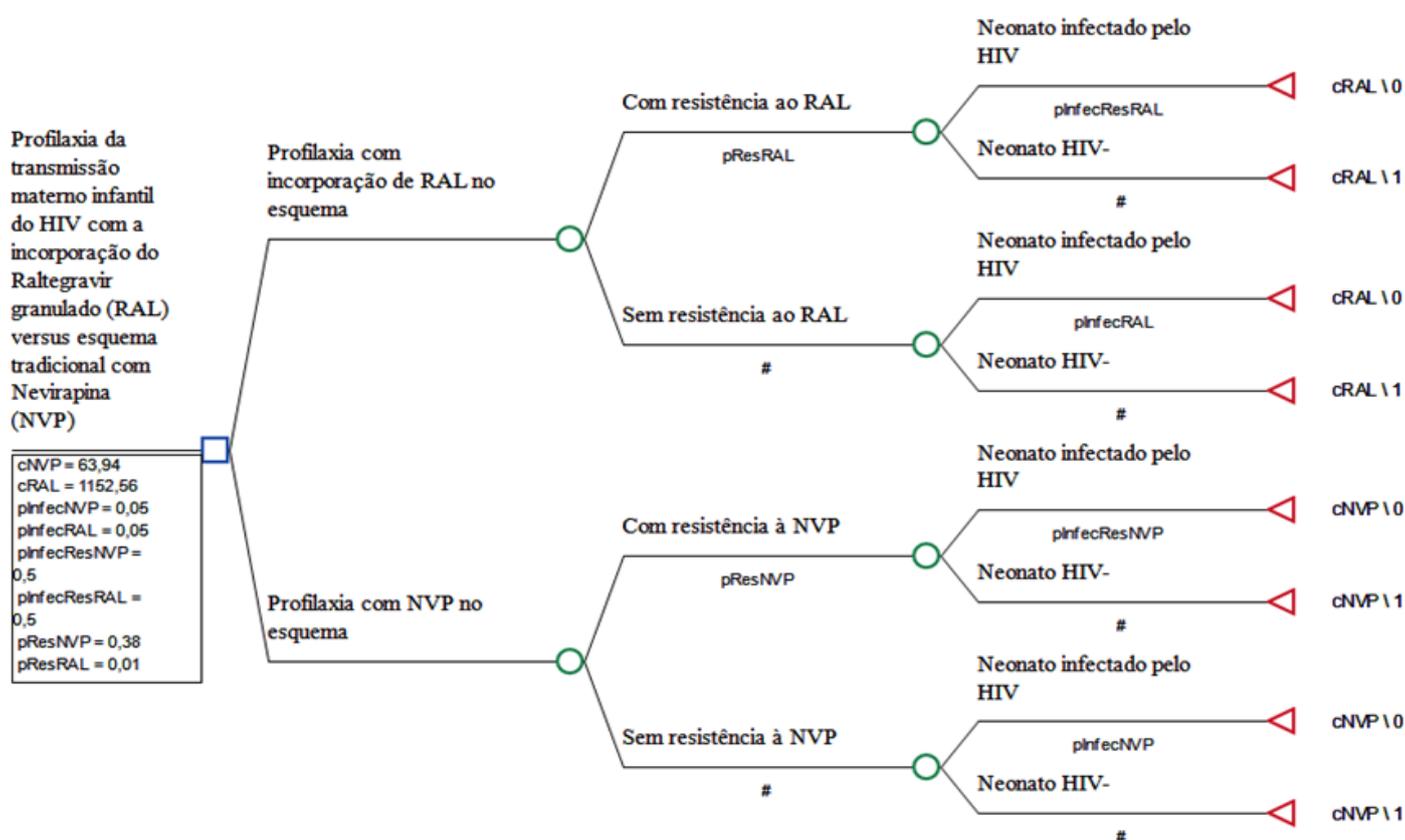


Figura 1. Árvore de decisão utilizada.

Quadro 5. Esquema profilático vigente (2018).

Medicamento	Dose Recomendada	Apresentação	Duração	Classe
AZT	RN com 35 semanas de IG ou mais: 4mg/kg/dose de 12/12h; RN entre 30 e 35 semanas de IG: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; RN com menos de 35 semanas de IG: 2mg/kg/dose de 12/12h A dose de AZT IV, quando necessária, é 75% da dose VO, com o mesmo intervalo entre as doses	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Frasco-ampola 10mg/mL Após reconstituição: 2°C-8°C, usar até 24 horas após preparação Se mantido entre 15°C-30°C, usar até 8h após preparação Comprimido de 100 mg: manter entre 15°C-30°	28 dias	ITRN
NVP	3 doses de nevirapina: 1ª dose: até 48h de vida, 2ª dose: 48h após 1ª dose e 3ª dose: 96h após 2ª dose.	Suspensão oral 10mg/mL frasco com 100mL	8 dias	ITRNN

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

AZT: Zidovudina; NVP: Nevirapina; ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo

Quadro 6. Esquema profilático proposto (2022).

Medicamento	Dose Recomendada	Apresentação	Duração	Classe
AZT	RN com 35 semanas de IG ou mais: 4mg/kg/dose de 12/12h; RN entre 30 e 35 semanas de IG: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; RN com menos de 35 semanas de IG: 2mg/kg/dose de 12/12h A dose de AZT IV, quando necessária, é 75% da dose VO, com o mesmo intervalo entre as doses	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Frasco-ampola 10mg/mL Após reconstituição: 2°C-8°C, usar até 24 horas após preparação Se mantido entre 15°C-30°C, usar até 8h após preparação Comprimido de 100 mg: manter entre 15°C-30°	28 dias	ITRN
3TC	RN com 34 semanas de IG ou mais: 2mg/kg/dose de 12/12h Do nascimento até 4 semanas de vida	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Comprimido de 150mg: manter entre 15°C-30°C	28 dias	ITRN
NVP	RN com IG ≥ 34 semanas e < 37 semanas: 1a. semana de vida: 4 mg/kg 2x por dia 2a. semana de vida: 6 mg/kg 2x por dia	Suspensão oral 10mg/mL frasco com 100mL	14 dias	ITRNN
RAL	RN com 37 semanas de IG ou mais: 1a. semana de vida: 1,5 mg/kg 1x por dia 2a. até 4a. semana de vida: 3 mg/kg 2x por dia	100mg granulado para suspensão oral: manter entre 15° a 30°C	28 dias	II

Fontes: NOTA TÉCNICA Nº 150/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS. SEI/MS 0025891843. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; NVP: Nevirapina; RAL: Raltegravir; ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; II: Inibidor de Integrase.

A análise de custo-efetividade demonstrou que nenhuma das duas estratégias de profilaxia da infecção pelo HIV em neonatos expostos foi dominante. O custo incremental da profilaxia com raltegravir foi de R\$ 1.088,62.

Considerando os parâmetros utilizados, principalmente a maior resistência encontrada à nevirapina, a profilaxia com raltegravir se apresenta como mais efetiva e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) resultou em R\$ 6.538,26 por caso evitado de infecção pelo HIV em neonato no cenário base.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise do impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema contendo raltegravir 100 mg granulado, na perspectiva do SUS, considerado um horizonte temporal de 5 anos, comparado ao esquema contendo nevirapina 10 mg/ml para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Os custos da profilaxia foram calculados considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos que compõem os esquemas medicamentosos e suas respectivas posologias apresentados na análise econômica (Anexo 2). A dose dos medicamentos é calculada de acordo com o peso da criança. No entanto, como a unidade mínima de dispensação dos medicamentos em solução oral é um frasco, considerou-se que cada criança receberia um frasco do medicamento independentemente do seu peso, pois o volume de um frasco é mais do que suficiente para completar o esquema de profilaxia tendo em vista o peso reduzido dos recém-nascidos. No caso do raltegravir, por ser uma preparação extemporânea que deve ser reconstituída no momento da administração, e sua sobra descartada, foi considerado o consumo de um envelope por dose do medicamento durante o tratamento. Os preços unitários dos medicamentos foram os informados no Caderno de Informação de Logística de Insumos Estratégicos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (SVS/MS) (7). O raltegravir 100 mg granulado não possui registro na ANVISA e é adquirido via Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do 84º Termo de Cooperação Técnica (TCT). O preço da última aquisição foi de R\$ 21,96 por envelope contendo 100 mg de raltegravir (7).

Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação, o gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos seria de R\$ 6.028.223,73 (Tabela 1). Foi estimado que o uso do novo esquema de profilaxia contendo raltegravir 100 mg granulado em substituição ao esquema anterior contendo nevirapina, resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 6.098.699,79 em 5 anos (Tabela 2).

Tabela 1. Gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de RN elegíveis ao uso do raltegravir 100 mg granulado	1.029	1.075	1.120	1.166	1.212
Gasto anual para a compra do raltegravir 100 mg granulado	R\$ 1.107.324,15	R\$ 1.156.484,45	R\$ 1.205.644,75	R\$ 1.254.805,04	R\$ 1.303.965,34
Gasto total em 5 anos					R\$ 6.028.223,73

*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição do raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia de um paciente, ou seja, R\$ 1.076,04 (tabela 1).

Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação do raltegravir nos esquemas de profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário sem o raltegravir 100 mg granulado	Impacto orçamentário com o raltegravir 100 mg granulado (*)	Impacto orçamentário incremental
2023	R\$ 65.798,95	R\$ 1.186.068,85	R\$ 1.120.269,90
2024	R\$ 68.720,14	R\$ 1.238.725,06	R\$ 1.170.004,93
2025	R\$ 71.641,32	R\$ 1.291.381,28	R\$ 1.219.739,96
2026	R\$ 74.562,50	R\$ 1.344.037,49	R\$ 1.269.474,99
2027	R\$ 77.483,68	R\$ 1.396.693,70	R\$ 1.319.210,02
Total em 5 anos	R\$ 358.206,60	R\$ 6.456.906,38	R\$ 6.098.699,79

(*) Custo total do esquema profilático com raltegravir granulado por paciente R\$ 1.152,56 (Tabela 1).

8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca sobre o raltegravir 100 mg na apresentação granulada em agências de ATS internacionais em 16 de janeiro de 2023.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra e País de Gales: não foram localizados documentos referentes ao medicamento.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá: não foram encontrados documentos para a apresentação de interesse, somente para a apresentação em comprimidos de 400 mg.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália: foram encontrados registros apenas para outras apresentações do raltegravir (comprimidos e comprimidos mastigáveis).

Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia: foram encontrados registros apenas para outras apresentações do raltegravir (comprimidos e comprimidos mastigáveis).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao vírus. A busca foi realizada em março de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Hiv | Child | Phase 3, 4 | Primary completion on or after date 03.05.201*
- (ii) *Cortellis™: Current Development Status (Indication (HIV infection), Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical”)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais compor o esquema profilático da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao vírus.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis até o momento sobre o uso de raltegravir 100 mg granulado na profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas de alto risco são provenientes de ensaio clínico de fase 1, não comparativo, sem grupo controle, que não foi realizado para mensurar a eficácia. O estudo demonstrou que foi possível formular um regime de raltegravir granulado que pode ser administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV: 1,5 mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida. No entanto, considerando as características dos participantes incluídos no estudo, o raltegravir granulado não é recomendado para prematuros ou para recém-nascidos com menos de 2 kg. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos segurança e tolerabilidade.

A avaliação econômica foi realizada por meio de um modelo de árvore de decisão do raltegravir 100mg granulado comparado à nevirapina, para profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos de alto risco, com idade

gestacional igual ou maior a 37 semanas. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi de quatro semanas. O custo incremental da profilaxia com raltegravir foi de R\$ 1.088,62. A profilaxia com raltegravir se apresentou como mais efetiva e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) resultou em R\$ 6.538,26 por caso evitado de infecção pelo HIV em neonato no cenário base. Os resultados de benefício monetário líquido (NMB) encontrados foram de R\$ 32.824,68 para raltegravir e R\$ 27.930,00 para a nevirapina.

Foi realizada análise do impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema contendo raltegravir 100 mg granulado, considerado um horizonte temporal de 5 anos, comparado ao esquema contendo nevirapina 10 mg/ml para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV. Considerando um *market share* de 100% no primeiro ano de incorporação, o gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos seria de R\$ 6.028.223,73. Foi estimado que o uso do novo esquema de profilaxia contendo raltegravir 100 mg granulado em substituição ao esquema anterior contendo nevirapina, resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 6.098.699,79 em 5 anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública nº 06/2023, no período entre 13/02/2023 e 26/02/2023, para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 116ª Reunião Ordinária, no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar da escassez de evidências disponíveis no momento, trata-se de uma população pouco estudada em ensaios clínicos e com uma necessidade de saúde relacionada à alta resistência que atualmente se tem com o uso da alternativa disponível no SUS, a nevirapina. Dessa forma, entendeu-se que a incorporação da apresentação farmacêutica granulada do raltegravir seria apropriada para essa faixa etária dos pacientes atendidos no SUS.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 12/2023 foi realizada no período de 19/04/2023 a 08/05/2023. Foram recebidas três contribuições, sendo uma pelo formulário técnico-científico e duas pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos, cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram

consideradas apenas as contribuições enviadas no período estipulado para a consulta pública e por meio do sítio eletrônico da Conitec.

Os formulários de consulta pública são compostos por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta. A seção de contribuição do formulário técnico-científico apresenta cinco blocos de perguntas sobre: (1) recomendação preliminar da Conitec, (2) evidências clínicas, (3) avaliação econômica, (4) impacto orçamentário, e (5) contribuição além dos aspectos citados. No formulário de experiência ou opinião, a segunda parte está estruturada 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.

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 e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no sítio eletrônico da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

13.1. Contribuições técnico científicas

Foi recebida uma contribuição técnico-científica concordante com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação de raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS.

Perfil do participante

A única contribuição técnico-científica foi enviada por pessoa física, que se identificou como profissional de saúde, autodeclarada parda, mulher cisgênero, na faixa etária de 25 a 39 anos e proveniente da região Sudeste do Brasil (tabelas 3 e 4). Declarou que foi informada sobre a referida consulta pública pelo site da Conitec.

Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 12/2023 de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	Número absoluto (%)
Pessoa Física	
Profissional de saúde	1 (100)
Pessoa Jurídica	0 (0)

Tabela 4. Características demográficas do participante da consulta pública nº 12/2023, no formulário técnico-científico.

Tipo de contribuição	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1 (100)
Masculino	0 (0)
Cor ou etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	0 (0)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (100)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor 18	0 (0)
18 a 24	0 (0)
25 a 39	1 (100)
40 a 59	0 (0)
60 ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras/País estrangeiro	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	0 (0)
Sudeste	1 (100)
Centro-Oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)

Análise da contribuição

Foi anexado um documento com o resumo da discussão sobre o tema realizado na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Não foram enviadas contribuições relacionadas a informações sobre evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário.

“Participação CFT: Favorável a incorporação, pois a proposta possibilita como opção de tratamento o uso de uma forma farmacêutica mais apropriada para este público, afinal a carência de formulações de antirretrovirais em formas farmacêuticas pediátricas, palatabilidade dos medicamentos e exposição prévia a antirretrovirais maternos são fatores que dificultam o tratamento dessas crianças. Dessa forma, ofertar medicamentos com posologia favorável, formulação adequada, menor número de eventos adversos e melhor barreira genética é uma estratégia fundamental para o sucesso farmacoterapêutico desse grupo etário. Entretanto, sugerimos que para implantação do protocolo seja proposto um período mais longo de adaptação para estados e municípios, pois é necessário alinhar desde a nova logística do medicamento, distribuição, até a dispensação nas UDMs, para evitar que os obstáculos enfrentados durante a transição de

medicamentos nos pontos gerenciais afetem a continuidade do tratamento do paciente nos pontos de assistenciais.”

13.2. Contribuições sobre experiência e opinião

Foram recebidas duas contribuições de experiência e opinião, ambas concordantes com a recomendação preliminar favorável à incorporação de raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS.

Perfil dos participantes

As duas contribuições foram enviadas por pessoas físicas, sendo uma de familiar, amigo ou cuidador de paciente e a outra de profissional de saúde, ambas do estado de Goiás, na região Centro-Oeste do Brasil (tabelas 5 e 6). Um participante informou que ficou sabendo sobre a consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais do trabalho e o outro participante foi informado por e-mail.

Tabela 5. Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº 12/2023 de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	Número absoluto (%)
Pessoa Física	
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (50)
Profissional de saúde	1 (50)
Pessoa Jurídica	0 (0)

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2023, no formulário de experiência e opinião.

Tipo de contribuição	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1 (50)
Masculino	0 (0)
Outro	1 (50)
Cor ou etnia	
Amarelo	0
Branco	0
Indígena	0
Pardo	1 (50)
Preto	1 (50)
Faixa etária	
Menor 18	0
18 a 24	0
25 a 39	1 (50)
40 a 59	1 (50)
60 ou mais	0

Regiões brasileiras/País estrangeiro	
Norte	0
Nordeste	0
Sul	0
Sudeste	0
Centro-Oeste	2 (100)
País estrangeiro	0

Análise das contribuições

Todas as contribuições foram descritas no próprio formulário, nenhum documento foi anexado. Os comentários sobre a recomendação preliminar da Conitec foram:

“O SUS DEVE ATENDER TODOS OS TIPOS DE DOENÇAS CRÔNICAS É UM DIREITO DO CIDADÃO.”

“A resistência a Inibidores da transcriptase não nucleotídeos vem aumentando e há maior risco de transmissão vertical, especialmente em mães já experimentadas e RNs de alto risco.”

Sobre a experiência com raltegravir 100 mg granulado, apenas o respondente que se identificou como profissional de saúde informou ter tido experiência com a tecnologia em avaliação. Também foi o mesmo respondente que descreveu o aumento da barreira genética e a facilidade na administração como efeitos positivos e facilidades do medicamento, respectivamente. Assim como, referiu a indisponibilidade da tecnologia como seus efeitos negativos e dificuldades. O respondente também informou ter experiência profissional com antirretrovirais em geral. Alguns dos comentários apresentados foram:

“Melhor profilaxia para RNs de alto risco. Mais fácil de administrar. Aumenta barreira genética.”

“Precisam estar disponíveis em sua melhor apresentação, que facilite adesão.”

13.3. Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na Consulta Pública foram, em sua totalidade, a favor da recomendação preliminar da Conitec. As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema e reiteraram que seu uso nesses pacientes pode melhorar a adesão ao tratamento, bem como ter um impacto econômico favorável ao SUS.

Não foram adicionadas novas evidências em relação àquelas já apresentadas anteriormente neste relatório de recomendação, assim como não se recebeu informações adicionais sobre avaliação econômica e impacto orçamentário. Entretanto, foi apresentada uma sugestão de órgão técnico estadual sobre uma implantação do protocolo em período mais longo para estados e municípios, para adaptação à nova logística do medicamento, distribuição, até a dispensação nas UDMs.

Por fim, considerou-se que as contribuições recebidas na Consulta Pública estiveram alinhadas com a recomendação preliminar da Conitec, não justificando mudança de entendimento sobre o tema.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 828/2023.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 38, DE 3 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Ref.: 25000.038022/2022-97, 0034333322.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA 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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º 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: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus. [Internet]. 2021. Available from : <https://www.paho.org/en/documents/global-guidance-criteria-and-processes-validation-elimination-mother-child-transmission>.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. HIV/Aids 2022. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_epidemiologico_hiv_aids_-2022.pdf/view
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. – 2. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf
4. Townsend CL, O'Rourke J, Milanzi E, Collins IJ, Judd A, Castro H, et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review. J Int AIDS Soc. 2022 Nov;25(11):e25970.
5. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>
6. Agência de Vigilância Sanitária. ANVISA. Bulário eletrônico [Internet]. 2022. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351303344202151/?substancia=23658>
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Controle de Medicamentos e Insumos Estratégicos para IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. Caderno de Informação de Logística – 128ª Edição, dezembro 2022.
8. Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, Wang J, Chain A, Tepler H, et al. IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 May 1;84(1):70-77
9. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

**Raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical em crianças expostas
ao HIV**

Janeiro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), da incorporação do medicamento raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do raltegravir para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso do medicamento raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV é eficaz e seguro?

População-alvo: Recém-nascidos expostos ao HIV

Tecnologia: Raltegravir 100 mg granulado

Comparador: Outro esquema de profilaxia

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier), Biblioteca Virtual de Saúde e The Cochrane Library até o dia 17 de agosto de 2022. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 417 referências, dentre elas 120 duplicatas. Um total de 297 referências passaram por triagem, das quais cinco artigos tiveram seus textos selecionados para a confirmação de elegibilidade. Por fim, apenas um estudo foi selecionado para a avaliação de qualidade metodológica. Para a identificação das evidências sobre a temática estudada, optou-se por usar o sistema GRADE. Não foram incluídos novos estudos.

Síntese das evidências: Apenas um estudo contribuiu para a análise do uso de raltegravir 100 mg granulado em crianças expostas ao HIV por transmissão vertical. Este estudo não foi realizado para mensurar a eficácia, contudo nenhum dos neonatos incluídos em qualquer uma das duas coortes foi diagnosticado com HIV. O raltegravir granulado foi bem tolerado e apenas um evento adverso encontrado foi possivelmente associado a ele. O estudo demonstrou que foi possível formular um regime de raltegravir granulado que pode ser administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV: 1,5mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida. No entanto, considerando as características dos participantes incluídos no estudo, o raltegravir granulado não é recomendado para prematuros ou para recém-nascidos com menos de 2 kg.

Qualidade da evidência (GRADE):

Segurança () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso do medicamento raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O HIV continua a ser um importante problema de saúde pública global, tendo ceifado 40,1 milhões (33,6–48,6 milhões) de vidas até agora. Não há cura para a infecção pelo HIV. No entanto, com o aumento do acesso à prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados eficazes do HIV, inclusive para infecções oportunistas, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica de saúde gerenciável, permitindo que as pessoas vivendo com HIV tenham uma vida longa e saudável (1).

Embora a cobertura pediátrica de tratamento antirretroviral (TARV) tenha melhorado notavelmente desde 2010, apenas 51% dos estimados 1,8 milhão de crianças vivendo com HIV estavam recebendo ARV até o final de 2017 (2). Bebês e crianças pequenas infectadas pelo HIV têm uma mortalidade excepcionalmente alta sem tratamento, aproximadamente 30% no primeiro ano e 50% no segundo ano de vida (3).

Muitas mortes relacionadas ao HIV em bebês podem ser evitadas pela identificação precoce do HIV e início rápido da ARV. No entanto, a disponibilidade limitada de formulações antirretrovirais ideais para prevenir e tratar a infecção pelo HIV em recém-nascidos e crianças pequenas continua a ser um desafio contínuo em muitos países (4).

A motivação para a elaboração do presente PTC foi a demanda de incorporação do medicamento raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV formalizada no OFÍCIO Nº 402/2022/CGAHV/DCCI/SVS/MS e na NOTA TÉCNICA Nº 150/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS elaborados pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde.

A justificativa para a demanda em questão é a prevalência estimada em 18,74% de resistência à nevirapina no Brasil (5). Outro estudo mais recente relata uma resistência ainda maior, cerca de 40% (6). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança do medicamento raltegravir 100 mg granulado como profilaxia pós-exposição em crianças nascidas de mães vivendo com HIV.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: O raltegravir 100 mg granulado é eficaz e seguro para profilaxia em pacientes recém-nascidos expostos ao HIV por transmissão vertical?

Quadro 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [delineamento de estudos elegíveis]).

População	Crianças recém-nascidas expostas ao HIV via transmissão vertical
Intervenção (tecnologia)	Raltegravir 100 mg granulado como profilaxia
Comparador	Outro esquema de profilaxia
Desfechos (Outcomes)	Segurança e eficácia na prevenção da infecção pelo HIV
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados controlados e não controlados e estudos observacionais

5.1 População

A população alvo foi constituída por pacientes recém-nascidos expostos ao HIV por transmissão vertical.

5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o uso do medicamento raltegravir 100 mg granulado (ISENTRESS®). O raltegravir bloqueia a ação da enzima integrase durante a transferência da fita de DNA viral ao genoma hospedeiro. Este medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com data de 07/02/2022, para uso oral adulto e pediátrico acima de 2 anos, na apresentação de comprimido revestido 400 mg, comprimido mastigável de 25 mg e 100 mg. As Diretrizes Consolidadas de ARV da OMS de 2016 já recomendam o uso de raltegravir como tratamento alternativo de primeira linha para crianças menores de 3 meses. Atualmente, o raltegravir para uso neonatal está disponível no mercado internacional apenas como grânulo para suspensão oral (4).

5.3 Comparador

Não foi usado um comparador específico, portanto, quaisquer estudos que fizessem uso de raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos tendo como comparador qualquer outro esquema de profilaxia, ou, até mesmo os estudos de braço único, foram considerados elegíveis.

5.4 Desfechos

Os desfechos avaliados foram a segurança do medicamento e a eficácia na prevenção da infecção pelo HIV após a exposição ao HIV.

5.5 Tipos de estudo

Os tipos de estudos priorizados foram: revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados controlados e não controlados e estudos observacionais.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi conduzida uma busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier), Biblioteca Virtual de Saúde e The Cochrane Library até o dia 11 de agosto de 2022. Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas nos Quadros 2 e 3. Não foram utilizados limites temporais e a busca foi restrita a seres humanos. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

Quadro 2. Estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((Raltegravir Potassium OR Potassium, Raltegravir OR Raltegravir OR MK 0518 OR 0518, MK OR MK0518 OR MK-0518 OR Isentress) AND (Infectious Disease Transmission, Vertical OR Pathogen Transmission, Vertical OR Transmission, Vertical Pathogen OR Vertical Pathogen Transmission OR Vertical Transmission of Infectious Disease OR Vertical Infection Transmission OR Vertical Infectious Disease Transmission OR Infection Transmission, Vertical OR Transmission, Vertical Infection OR Maternal-Fetal Infection Transmission OR Maternal Fetal Infection OR Transmission OR Transmission, Maternal-Fetal Infection OR Infection Transmission, Maternal-Fetal OR Infection Transmission, Maternal Fetal OR Infection Transmission, Fetomaternal OR Mother-to-Child Transmission OR Mother to Child Transmission OR Mother-to-Child Transmissions OR Transmission, Mother-to-Child OR Transmissions, Mother-to-Child OR Fetomaternal Infection Transmission OR Transmission, Fetomaternal Infection))	133
EMBASE	#1 'raltegravir'/exp OR 'lamivudine plus raltegravir'/exp OR 'lamivudine plus zidovudine'/exp #2 'mother to child transmission'/exp OR 'vertical transmission'/exp #3 #1 AND #2 #4 'human immunodeficiency virus'/exp #5 #3 AND #4	129

The Cochrane Library	#1 ("Raltegravir Potassium" OR "Potassium, Raltegravir" OR "Raltegravir" OR "MK 0518" OR "0518, MK" OR "MK0518" OR "MK-0518" OR "Isentress") #2 ("Infectious Disease Transmission, Vertical" OR "Pathogen Transmission, Vertical" OR "Transmission, Vertical Pathogen" OR "Vertical Pathogen Transmission" OR "Vertical Transmission of Infectious Disease" OR "Vertical Infection Transmission" OR "Vertical Infectious Disease Transmission" OR "Infection Transmission, Vertical" OR "Transmission, Vertical Infection" OR "Maternal-Fetal Infection Transmission" OR "Maternal Fetal Infection" OR "Transmission" OR "Transmission, Maternal-Fetal Infection" OR "Infection Transmission, Maternal-Fetal" OR "Infection Transmission, Maternal Fetal" OR "Infection Transmission, Fetomaternal" OR "Mother-to-Child Transmission" OR "Mother to Child Transmission" OR "Mother-to-Child Transmissions" OR "Transmission, Mother-to-Child" OR "Transmissions, Mother-to-Child" OR "Fetomaternal Infection Transmission" OR "Transmission, Fetomaternal Infection") #3 ("HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III") #4 #1 AND #2 AND #3	22
Biblioteca Virtual em Saúde	("raltegravir potassium" OR "potassium, raltegravir" OR "raltegravir" OR "mk 0518" OR "0518, mk" OR "mk0518" OR "mk-0518" OR "isentress") AND ("infectious disease transmission, vertical" OR "pathogen transmission, vertical" OR "transmission, vertical pathogen" OR "vertical pathogen transmission" OR "vertical transmission of infectious disease" OR "vertical infection transmission" OR "vertical infectious disease transmission" OR "infection transmission, vertical" OR "transmission, vertical infection" OR "maternal-fetal infection transmission" OR "maternal fetal infection" OR "transmission" OR "transmission, maternal-fetal infection" OR "infection transmission, maternal-fetal" OR "infection transmission, fetomaternal" OR "mother-to-child transmission" OR "mother TO child transmission" OR "mother-to-child transmissions" OR "transmission, mother-to-child" OR "transmissions, mother-to-child" OR "fetomaternal infection transmission" OR "transmission, fetomaternal infection")	40
Total		324

Devido ao baixo número de referências selecionadas, optou-se pela utilização de novos termos referentes à população alvo, que atendessem aos PICOS e apresentasse adequada qualidade metodológica. Assim, procedeu-se a atualização da busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Embase (Elsevier) em 17 de agosto de 2022.

Quadro 3. Estratégias de busca atualizada efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((Raltegravir Potassium OR Potassium, Raltegravir OR Raltegravir OR MK 0518 OR 0518, MK OR MK0518 OR MK-0518 OR Isentress) AND (Newborn OR neonates))	41
Embase	#1 'raltegravir'/exp OR 'lamivudine plus raltegravir'/exp OR 'lamivudine plus zidovudine'/exp #2 'newborn'/exp OR 'child'/exp OR 'full term infant'/exp OR 'human neonate'/exp OR 'human newborn'/exp OR 'infant, newborn'/exp OR 'neonate'/exp OR 'neonatus'/exp OR 'newborn baby'/exp OR 'newborn child'/exp OR 'newborn infant'/exp OR 'newly born baby'/exp OR 'newly born child'/exp OR 'newly born infant'/exp #3 'mother to child transmission'/exp OR 'vertical transmission'/exp #4 'human immunodeficiency virus'/exp	52

	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Total		93

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

Critérios de inclusão: População de crianças recém-nascidas independente do sexo, que receberam raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV pós exposição (PEP) ao HIV.

Critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, resumos de congressos, estudos primários que incluíssem outras intervenções.

Foi realizada a seleção dos estudos, por meio de dois revisores, utilizando o *software* Rayyan e EndNote, em duas etapas. A seleção dos estudos contou com um terceiro revisor para casos em que não houvesse consenso.

Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para confirmação da elegibilidade. Os estudos excluídos com os motivos de exclusão são apresentados no Quadro 4.

A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 417 referências das quais 120 foram excluídas por ser duplicatas. O total de 297 referências passaram por triagem por meio da leitura de títulos e resumos das quais cinco tiveram seus textos completos avaliados para confirmação de elegibilidade. Apenas uma referência foi incluída para a síntese de evidências, a qual foi avaliada a qualidade metodológica.

Para identificação das evidências sobre a temática estudada, optou-se por selecionar o estudo que incluísse todos os estudos que atenderam a PICOS.

Os resultados da busca de evidência realizada são apresentados na Figura 1.

Identificação de novos estudos por meio de bancos de dados e registros

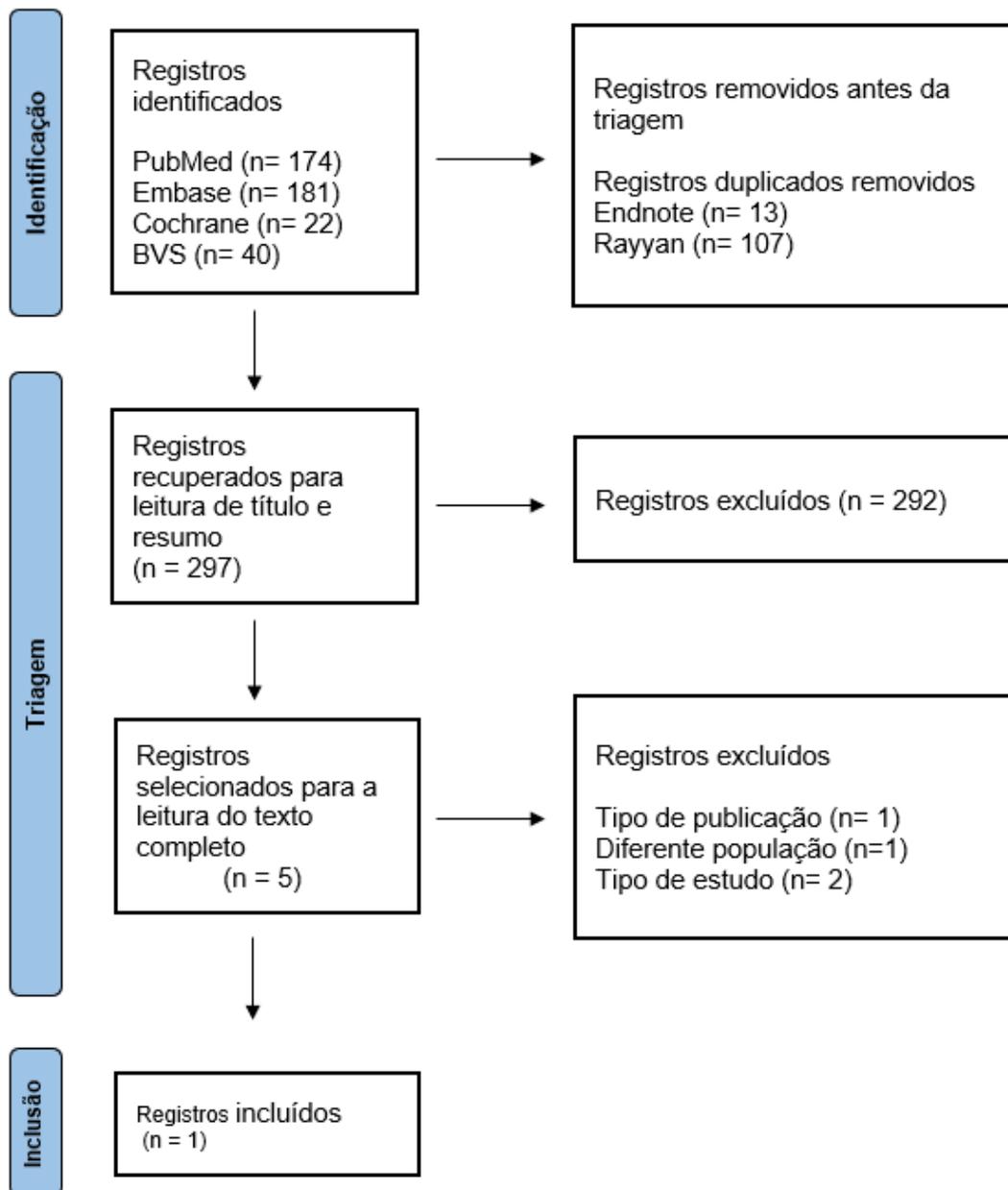


Figura 1. Fluxograma para revisão sistemática (7).

Quadro 4. Estudos excluídos após leitura completa (n=4) e motivos da exclusão.

N°	Título	Revista	Autores	Motivo da exclusão
1	<i>Use of Modeling and Simulations to Determine Raltegravir Dosing in Neonates: A Model for Safely and Efficiently Determining Appropriate Neonatal Dosing Regimens: IMPAACT P1110</i>	Clinical Science	Clarke et al., 2019 (8)	Tipo de estudo
2	<i>Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review)</i>	Cochrane	Siegfried et al., 2011 (9)	Diferente população
3	<i>Use of Triple Combination Antiretroviral Therapy with Raltegravir as Empiric HIV Therapy in the High-risk HIV-exposed Newborn</i>	HIV Reports	Trahan et al., 2019 (10)	Tipo de estudo
4	<i>Prevention and Treatment of HIV Infection in Neonates: Evidence Base for Existing WHO Dosing Recommendations and Implementation Considerations</i>	Expert Rev Clin Pharmacol	Clarke et al., 2018 (11)	Tipo de publicação

6.3 Caracterização do estudo incluído

A seguir está apresentado o único estudo que foi selecionado para responder à pergunta PICOS do PTC.

Clarke e colaboradores, 2020 (12) apresentaram resultados do ensaio clínico de fase 1, não comparativo, sem grupo controle, que teve desenho adaptativo em duas coortes para a determinação da dose adequada de raltegravir granulado em recém-nascidos expostos ao HIV. As características dos neonatos incluídos estão apresentadas na Tabela 1. A descrição do ensaio incluído está apresentada no Quadro 5.

A Coorte 1 foi composta por 16 neonatos (10 não expostos intrauterinamente ao raltegravir e 6 já expostos) que receberam duas doses únicas de raltegravir, uma dentro das primeiras 48 horas de vida, seguida de uma segunda dentro de sete a dez dias de vida. A dose inicial usada foi de 3 mg/kg para recém-nascidos cujas mães não receberam raltegravir durante a gravidez. As doses iniciais foram adaptadas de acordo com os estudos de farmacocinética dos primeiros recém-nascidos passando a 1,5 mg/kg.

A Coorte 2 foi composta por 36 neonatos (26 não expostos intrauterinamente ao raltegravir e 10 já expostos). A dosagem testada foi 1,5mg/kg uma vez ao dia até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida.

Quanto ao desfecho de segurança, na Coorte 1, quatro neonatos tiveram eventos adversos: contagem absoluta de neutrófilos diminuída (grau 4; n=1), anemia (grau 4; n=1), hipertensão neonatal (grau 3; n=1), glicemia diminuída (grau 3; n=1). A contagem absoluta de neutrófilos diminuída evoluiu para grau 1 após cinco semanas foi possivelmente relacionada ao raltegravir. Na Coorte 2, 35 dos 36 neonatos incluídos foram avaliados para segurança, 11 (31%) tiveram eventos adversos grau 3 e 15 (43%) tiveram evento adverso grau 4. Os eventos adversos mais comuns foram: hemoglobina diminuída (n=4), contagem absoluta de neutrófilos diminuída (n=4), aumento de bilirrubina (n=3) e dispneia (n=2). Não foram relatados: mortes ou outros eventos clínicos significantes, ou bilirrubina excedendo 16,0 mg/dL, ou recebimento de fototerapia, transfusão ou outras terapias para hiper bilirrubinemia. Apenas um (2%) dos 52 participantes que tiveram avaliação da segurança apresentou evento adverso relacionado à intervenção.

Apesar do estudo não ter sido desenhado para estimar a eficácia do raltegravir para profilaxia da infecção pelo HIV em recém-nascidos expostos, nenhum neonato incluído no estudo foi diagnosticado com HIV. Foram realizados dois testes moleculares (NAT), um após o primeiro mês de vida e outro após 4 meses de idade.

Tabela 1. Características demográficas dos participantes do estudo incluído na síntese de evidências da profilaxia com raltegravir em grânulos para neonatos expostos ao HIV-1 (12).

Variável	Coorte 1 não expostos a raltegravir (n = 10)	Coorte 1 expostos a raltegravir (n = 6)	Coorte 2 não expostos a raltegravir (n = 26)	Coorte 2 expostos a raltegravir (n = 10)	Total das Coortes 1 e 2 (n = 52)
Sexo					
Masculino	4 (40%)	4 (67%)	14 (54%)	6 (60%)	28 (54%)
Feminino	6 (60%)	2 (33%)	12 (46%)	4 (40%)	24 (46%)
Raça					
Preta	9 (90%)	2 (33%)	18 (69%)	2 (20%)	31 (60%)
Branca	0 (0%)	2 (33%)	3 (12%)	2 (20%)	7 (13%)
Multirracial	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Outra	0 (0%)	1 (17%)	5 (19%)	2 (20%)	8 (15%)
Ignorada	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Asiática	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	4 (8%)
Etnicidade					
Hispanico ou Latino	2 (20%)	3 (50%)	19 (73%)	5 (50%)	29 (56%)
Não Hispanico ou Latino	7 (70%)	2 (33%)	7 (27%)	4 (40%)	20 (38%)
Mais de uma etnicidade	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Ignorada	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (4%)
Peso ao nascer (kg) (média e faixa)	3.14 (2.4–4.2)	2.90 (2.3–3.4)	2.95 (2.4–3.7)	3.04 (2.1–4.1)	3.00 (2.1–4.2)
Idade gestacional (semanas) [média e faixa]	39 (38–40)	38 (37–40)	38 (37–41)	39 (38–41)	39 (37–41)
Tipo de parto					
Vaginal espontâneo	3 (30%)	0 (0%)	5 (19%)	3 (30%)	11 (21%)
Cesariana	7 (70%)	6 (100%)	21 (81%)	7 (70%)	41 (79%)
País					
Estados Unidos da América	7 (70%)	4 (67%)	6 (23%)	1 (10%)	18 (35%)
Brasil	2 (20%)	2 (33%)	17 (65%)	4 (40%)	25 (48%)
África do Sul	1 (10%)	0 (0%)	3 (12%)	1 (10%)	5 (10%)
Tailândia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	4 (7%)
Disponibilidade para análise farmacocinética	9 (90%)	6 (100%)	25 (96%)	10 (100%)	50 (96%)

Quadro 5. Descrição do ensaio clínico incluído no PTC de profilaxia com raltegravir em grânulos para neonatos expostos ao HIV-1 (12).

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Intervenção e Comparador	Tamanho da amostra	Desfechos	Principais resultados
Clarke <i>et al.</i> , 2020 (12)	Ensaio clínico fase 1 multicêntrico (não comparativo, com desenho adaptativo em duas coortes para a determinação da dosagem) em recém-nascidos a termo expostos ao HIV-1 com peso ao nascer de ao menos 2000 gramas. Protocolo IMPAACT P1110.	Raltegravir granulado em dosagens diferentes em duas coortes; o estudo não teve grupo controle. Coorte 1: duas doses únicas de raltegravir. Coorte 2: raltegravir do nascimento até 6 semanas de vida.	Coorte 1: 16 neonatos. Coorte 2: 36 neonatos.	Segurança, dosagem e farmacocinética do raltegravir.	<p>Quanto à segurança, o raltegravir foi bem tolerado; apenas um evento adverso encontrado foi possivelmente associado ao raltegravir.</p> <p>O estudo não foi realizado com o intuito de estimar a eficácia, contudo nenhum dos neonatos incluídos em qualquer uma das coortes foi diagnosticado com HIV.</p> <p>Quanto ao estudo de dosagem e farmacocinética, foi possível formular um regime de 1,5mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida.</p> <p>Recém-nascidos de mães que receberam raltegravir de duas a 24 horas antes do parto, devem ter a primeira dose adiada de 24 a 48 horas após o parto.</p> <p>O regime com raltegravir granulado não é recomendado para prematuros nem para recém-nascidos com menos de 2 kg.</p>

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise da qualidade do estudo incluído

Para avaliação do risco de viés estudo incluído, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (13) para estudos de coorte. O estudo incluído é não comparativo. Por esta razão, a seleção da escala apropriada para avaliação da qualidade é um desafio, já que as escalas foram desenvolvidas para estudos comparativos.

O Quadro 6 apresenta a avaliação da qualidade usando a escala de Newcastle-Ottawa (13). No item “seleção”, o estudo obteve 3 estrelas, sendo considerado como tendo representatividade da população exposta, registro seguro da exposição e demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. No item “comparabilidade”, o estudo não obteve nenhuma estrela já que não possui grupo controle. No item “desfecho”, o estudo obteve duas estrelas, considerando que o tempo de seguimento foi longo o suficiente e adequadamente realizado, já que o estudo relatou dados de farmacocinética de 50 dos 52 participantes incluídos (96%). Como foram obtidas 5 estrelas, foi considerado que a evidência é de qualidade moderada.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés pela escala de Newcastle-Ottawa (13).

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Clarke et al., 2020 (12)	3 estrelas	0 estrelas	2 estrelas	5 estrelas

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Efeitos desejáveis da tecnologia

O estudo não foi realizado para estimar a eficácia, contudo nenhum dos neonatos incluídos em qualquer uma das duas coortes foi diagnosticado com HIV.

Realizar ensaios clínicos na população de neonatos já é por si só um desafio. A incidência da transmissão materno infantil do HIV é muito reduzida após a incorporação da terapia antirretroviral combinada durante a gestação. Este cenário dificulta ainda mais a realização de um ensaio clínico para avaliação da eficácia da administração da profilaxia pós-exposição com raltegravir granulado nos neonatos.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

O raltegravir granulado foi bem tolerado e apenas um evento adverso encontrado foi possivelmente associado a ele.

Foi possível formular um regime de raltegravir granulado que pode ser administrado de maneira segura em neonatos expostos ao HIV: 1,5 mg/kg diariamente até o sétimo dia de vida; 3 mg/kg duas vezes ao dia de oito a 28 dias de vida; e 6 mg/kg duas vezes ao dia de quatro a seis semanas de vida

Considerando as características dos participantes incluídos no estudo, o raltegravir granulado não é recomendado para prematuros ou para recém-nascidos com menos de 2 kg.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (14).

A classificação inicial da evidência é definida a partir do delineamento do estudo. Clarke e colaboradores, 2020 (12) apresentaram resultados do ensaio clínico de fase 1, sem grupo comparador. Portanto, foi avaliado como estudo observacional. Segundo os critérios GRADE (14), evidências procedentes de estudos observacionais são consideradas inicialmente com nível “baixo”. Além disso, a certeza foi reduzida em um grau no critério “imprecisão” por não haver informação sobre intervalo de confiança. Assim, a evidência para os desfechos de segurança e tolerabilidade foi considerada de qualidade muito baixa.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (14).

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de resultados	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Impacto		
Segurança e tolerabilidade									
1	Estudo observacional ^a	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	O raltegravir foi bem tolerado; apenas um EA foi considerado possivelmente associado ao raltegravir.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

EA: Evento Adverso. a. Estudo não comparativo e sem grupo controle. b. Segurança e tolerabilidade foram apresentadas no texto do artigo sem descrição do intervalo de confiança.

Bibliografia: Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, Wang J, Chain A, Tepler H, Popson S, Graham B, Smith B, Hazra R, Calabrese K, Bryson Y, Spector SA, Lommerse J, Mirochnick M; IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 May 1;84(1):70-77.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde o início da epidemia de HIV, cerca de 5 milhões de crianças morreram de causas relacionadas à AIDS. Os recém-nascidos que adquirem a infecção pelo HIV apresentam alto risco de progressão rápida da doença e morte, o que pode ser evitado com a administração precoce de tratamento ARV combinado (15). Os medicamentos ARV são usados em recém-nascidos tanto para a prevenção da infecção pelo HIV em bebês nascidos de mães vivendo com HIV quanto para o tratamento de bebês infectados pelo HIV. Demonstrou-se que o uso de antirretrovirais em mulheres grávidas que vivem com HIV e em seus bebês após o nascimento reduz bastante a transmissão da infecção pelo HIV das mães para os bebês (16).

Por isso, a motivação para a elaboração do presente parecer técnico-científico foi a demanda de incorporação do medicamento raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV. O raltegravir possui registro na ANVISA, com data de 07/02/2022, para uso oral adulto e pediátrico acima de 2 anos, na apresentação de comprimido revestido 400 mg, comprimido mastigável de 100 mg. A formulação em grânulos destinada a recém-nascidos já está em uso e foi registrada em agências internacionais como *Food and Drug Administration* (FDA) (17) desde 2017 e *European Medicines Agency* (EMA) (18) desde 2007. No Brasil, até o presente momento, não há registro na ANVISA para o uso desta forma farmacêutica em recém-nascidos.

Na ausência do registro do granulado junto à Anvisa, cumpre ressaltar que o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis realizou em 2020, seguindo os requisitos do art. 8º, § 5º, da Lei nº 9.782/1999, a compra de 1.097.700 sachês (ou 18.295 conjuntos) do raltegravir granulado para a composição do esquema de profilaxia devido as limitadas opções de tratamento disponíveis para essa faixa etária. A aquisição foi realizada pelo Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do 84º Termo de Cooperação Técnica (TCT).

Neste PTC foi incluído um estudo, com 52 recém-nascidos expostos que receberam raltegravir granulado para prevenção da transmissão materno infantil do HIV-1. É estudo de fase 1 não comparativo e sem grupo controle. Foi demonstrada a segurança do raltegravir granulado para os recém-nascidos em estudo com risco de viés moderado. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos segurança e tolerabilidade. Nenhum dos participantes do estudo tiveram diagnóstico de infecção pelo HIV, contudo o estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia.

A explicação para o pequeno número de estudos para esta demanda deve levar em consideração o grande desafio para realização de ensaios clínicos na população de recém-nascidos. Com a alta eficácia da terapia antirretroviral combinada nas gestantes para a prevenção da transmissão materno infantil do HIV-1, a transmissão vertical do HIV-1 tornou-se felizmente um evento raro, o que gera desafios metodológicos e éticos adicionais para a condução de um ensaio clínico randomizado controlado com poder suficiente para a avaliação da eficácia.

11. REFERÊNCIAS

1. HIV. 09 nov. 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. UNAIDS. Start free Stay Free AIDS free: 2017 progress report. UNAIDS; 2017.
3. Newell M, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1236-43.
4. HIV Diagnosis and ARV Use in Hiv-Exposed Infants: A Programmatic Update. 2018.
5. Ferreira AACM, Pinho REG, Albuquerque RC de, Morelli TC, Brizolara RV, Kolling AF, et al. Surveillance of transmitted HIV drug resistance among treatment-naïve children under 18 months in Brazil (2009 to 2018). *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2020 Jul 10;23(S4):120.
6. De Andrade Arrais CR, Lima K, Barreiros M, Rodrigues JKF, Sousa NPS, Costa DD, et al. HIV-1 subtypes and drug resistance in children during antiretroviral therapy in Brazil. *J Med Virol*. 2021 Aug;93(8):4908-4914.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
8. Clarke DF, Mirochnick M, Acosta EP, Capparelli E, Chain A, Tepler H, et al. Use of Modeling and Simulations to Determine Raltegravir Dosing in Neonates: A Model for Safely and Efficiently Determining Appropriate Neonatal Dosing Regimens: IMPAACT P1110. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Dec 1;82(4):392-398.
9. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
10. Trahan MJ, Lamarre V, Metras ME, Kakkar F. Use of Triple Combination Antiretroviral Therapy with Raltegravir as Empiric HIV Therapy in the High-risk HIV-exposed Newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Apr;38(4):410-412.
11. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, Cressey TR, Siberry G, Sugandhi N, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jan;11(1):83-93.
12. Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, Wang J, Chain A, Tepler H, et al. IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 May 1;84(1):70-77.
13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. 2021. Available from: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

14. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.
15. Joint United Nations Agency on HIV/AIDS. Global AIDS update 2016.
16. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
17. FDA Approves Expanded Dosing in Neonates for Raltegravir. [S. l.], 11 dez. 2017. [Internet]. Available from: <https://www.frontierscience.org/news/2017/12/11/fda-approves-expanded-dosing-in-neonates-for-raltegravir.html>.
18. ISENTRESS. [S. l.], 11 dez. 2007. [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isentress>.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical em crianças com alto risco de exposição ao HIV

Janeiro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do raltegravir 100 mg granulado (RAL) comparado à nevirapina (NVP), para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	<p>A profilaxia pós-exposição (PEP) em crianças nascidas de mães vivendo com HIV tem como principais objetivos a proteção após a exposição e, mais recentemente, o início do tratamento da forma mais precoce possível para os recém-nascidos com alto risco de exposição. Para este grupo há indicação da utilização de três antirretrovirais (ARV) como terapia “presuntiva”. Para eficácia da profilaxia, esta deve ser iniciada o mais precocemente possível após o nascimento, preferencialmente nas primeiras quatro horas de vida (3-11).</p> <p>A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a utilização do raltegravir granulado para recém-nascidos expostos ao HIV desde 2018 (12) e orienta a usá-lo como ARV de escolha em países onde a prevalência de resistência primária aos inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN - efavirenz e nevirapina) é superior a 10%.</p>
População-alvo	Crianças com alto risco de exposição ao HIV via transmissão vertical, nascidas com idade gestacional igual ou maior a 37 semanas.
Perspectiva de análise	Perspectiva do Sistema Único de Saúde
Comparadores	Profilaxia para bebês de alto risco de exposição ao HIV usando AZT por quatro semanas, mais três doses de nevirapina (1ª dose: até 48h de vida, 2ª dose: 48h após 1ª dose e 3ª dose: 96h após 2ª dose).
Horizonte temporal	Duração da profilaxia de 4 semanas.
Taxa de desconto	Não se aplica (1).
Medidas de efetividade	Infecção por HIV evitada.
Estimativa de custos	Custos dos medicamentos utilizados na profilaxia.
Moeda	Real R\$ (moeda nacional)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

A população alvo foi constituída por pacientes recém-nascidos expostos ao HIV por transmissão vertical, em alto risco, nascidas com idade gestacional igual ou maior a 37 semanas.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Intervenção e Comparadores

O esquema profilático proposto inclui os medicamentos: zidovudina, lamivudina, nevirapina e raltegravir de 100 mg granulado, todos em suspensão oral. O esquema profilático utilizado para comparação foi a recomendação descrita no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (13) que indicava o uso de zidovudina (AZT) por quatro semanas, mais três doses de nevirapina (1ª dose: até 48h de vida, 2ª dose: 48h após 1ª dose e 3ª dose: 96h após 2ª dose).

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado na avaliação foi o tempo de duração da profilaxia de quatro semanas.

4.5 Taxa de desconto

Segundo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do MS, a taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade é aplicada para um horizonte temporal anual, a partir de um ano (1). Nesse caso, não foi utilizada por não ser aplicável em razão do curto horizonte temporal.

4.6 Desfechos de saúde

A medida de efetividade utilizada no modelo foi o número de infecções por HIV evitadas. A escolha deste desfecho intermediário se justifica uma vez que é o mais apropriado para a demonstração de benefício clínico, ou seja, evitar a infecção por HIV é um benefício clínico direto para as crianças que tiveram exposição ao vírus em alto risco. Não foi

utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life year - QALY*), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida, na medida que requer um acompanhamento mais longo do que outros desfechos finais e um outro desenho de estudo.

4.7 Estimativa de recursos e custos

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS, incorporando o custo da aquisição dos medicamentos para profilaxia durante as quatro primeiras semanas de vida.

Todos os valores utilizados neste relatório estão em real e tiveram como referência os preços unitários dos medicamentos informados no Caderno de Informação de Logística de Insumos Estratégicos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (SVS/MS) (15). O raltegravir 100 mg granulado não possui registro na ANVISA e é adquirido via Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do 84º Termo de Cooperação Técnica (TCT).

O cálculo do custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada conforme bula de administração e frequência de uso segundo as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2018 e 2022 (13,14) correspondentes ao esquema profilático vigente e esquema profilático proposto, assim como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS (15) (Tabela 1).

Tabela 1. Custo unitário da apresentação por medicamento.

Medicamento	Apresentação	Custo Unitário	Compra/Fonte ⁽¹⁵⁾
Zidovudina	Solução oral 10 mg/mL frasco com 240 mL	R\$44,71	Fundo Estratégico OPAS (2022)
Nevirapina	Suspensão oral 10 mg/mL frasco com 100 mL	R\$19,23	Fundo Estratégico OPAS (2022)
Lamivudina	Solução oral 10 mg/mL frasco com 240 mL	R\$31,81	DLOG/MS* (2022)
Raltegravir**	100 mg granulado para suspensão oral/sachê	R\$21,96	Fundo Estratégico / 84º Termo de Cooperação Técnica – OPAS (2022)

(*) Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, compra realizada através de Pregão eletrônico.

(**) O preço da última aquisição por envelope contendo 100 mg de raltegravir.

4.8 Eficácia

Como parâmetros de eficácia foram consideradas as seguintes variáveis: resistência aos antirretrovirais e a eficácia da profilaxia com ou sem a referida resistência. A incerteza sobre a eficácia da profilaxia na população específica de neonatos expostos ao HIV, especialmente quando existe resistência ao antirretroviral, implica em limitações a serem

mitigadas e exploradas através das análises de sensibilidade. Esta incerteza sobre os parâmetros ocorre até por conta das limitações para realização de ensaios clínicos na população de neonatos. Foi adotada a conduta de utilização da melhor evidência disponível, uma vez que estas limitações vão continuar a existir. Não existe a perspectiva de novos dados serem publicados sobre os parâmetros de eficácia, o que nos foi corroborado após discussões com especialistas e contato com autora do estudo pivotal que avaliou a profilaxia com raltegravir granulado em neonatos.

4.9 Pressupostos

- a. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- b. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- c. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.

4.10 Modelo econômico

O custo por infecção pelo HIV evitada em neonatos foi obtido por meio de um modelo de árvore de decisão. Neste tipo de análise, uma simulação é usada para estimar os resultados de saúde e custos para cada regime na população de pacientes especificada.

O esquema do modelo de árvore de decisão é mostrado na Figura 1. Ele é composto por dois braços mutuamente exclusivos comparando o percurso da população com o esquema profilático vigente vs. o esquema profilático proposto (Quadros 2 e 3). A população corresponde a RN com 37 semanas de IG ou mais, na medida que essa é a população de crianças que irá receber o RAL granulado como alternativa ao esquema profilático vigente.

Os parâmetros utilizados no modelo estão apresentados no Quadro 4.

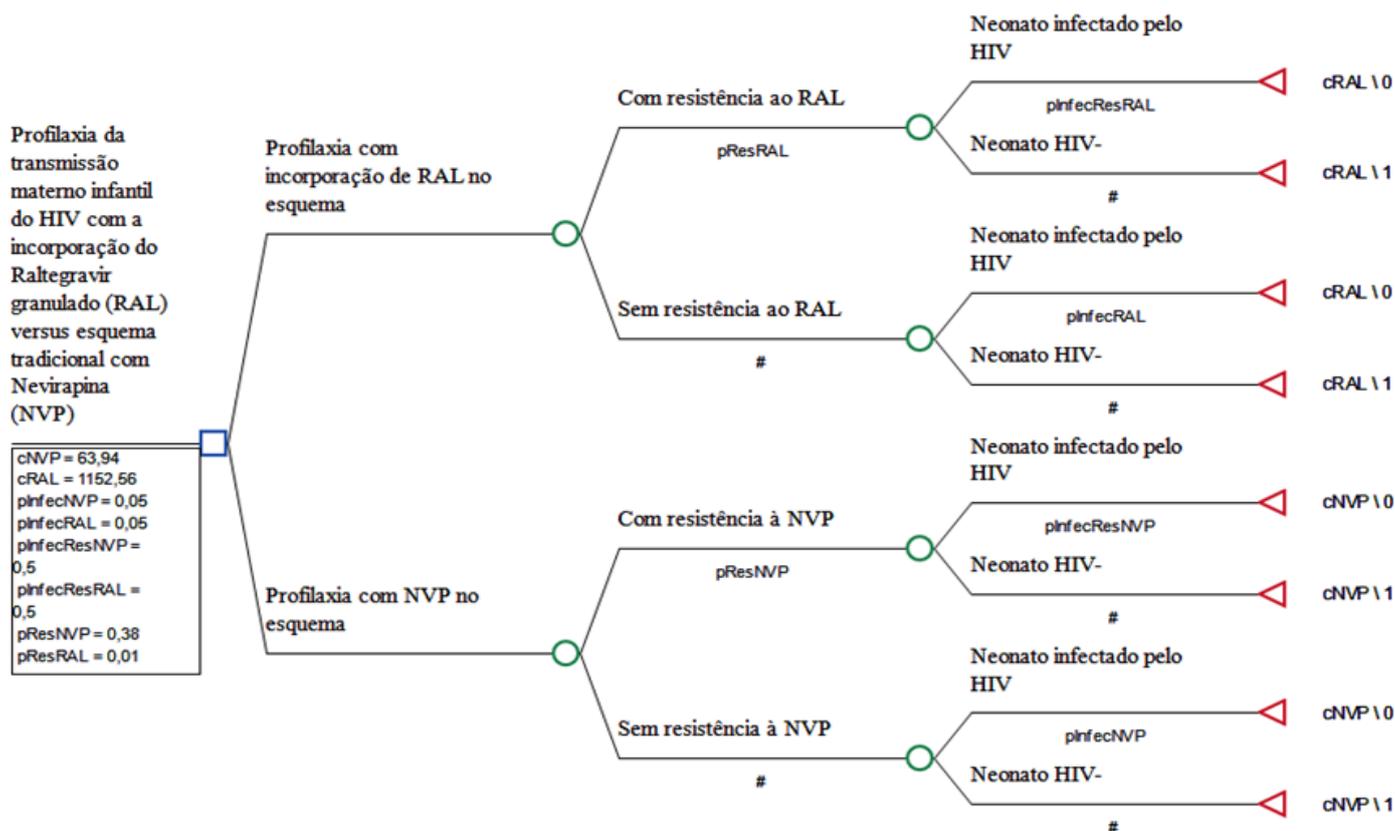


Figura 1. Árvore de decisão utilizada.

Quadro 2. Esquema profilático vigente (2018).

Medicamento	Dose Recomendada	Apresentação	Duração	Classe
AZT	RN com 35 semanas de IG ou mais: 4 mg/kg/dose de 12/12h; RN entre 30 e 35 semanas de IG: 2 mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3 mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; RN com menos de 35 semanas de IG: 2 mg/kg/dose de 12/12h A dose de AZT IV, quando necessária, é 75% da dose VO, com o mesmo intervalo entre as doses	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Frasco-ampola 10mg/mL Após reconstituição: 2°C-8°C, usar até 24 horas após preparação Se mantido entre 15°C-30°C, usar até 8h após preparação Comprimido de 100 mg: manter entre 15°C-30°	28 dias	ITRN
NVP	3 doses de nevirapina: 1ª dose: até 48h de vida, 2ª dose: 48h após 1ª dose e 3ª dose: 96h após 2ª dose.	Suspensão oral 10mg/mL frasco com 100mL	8 dias	ITRNN

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Legenda: AZT: Zidovudina; NVP: Nevirapina; ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo

Quadro 3. Esquema profilático proposto (2022).

Medicamento	Dose Recomendada	Apresentação	Duração	Classe
AZT	RN com 35 semanas de IG ou mais: 4mg/kg/dose de 12/12h; RN entre 30 e 35 semanas de IG: 2 mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3 mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia; RN com menos de 35 semanas de IG: 2 mg/kg/dose de 12/12h A dose de AZT IV, quando necessária, é 75% da dose VO, com o mesmo intervalo entre as doses	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Frasco-ampola 10mg/mL Após reconstituição: 2°C-8°C, usar até 24 horas após preparação Se mantido entre 15°C-30°C, usar até 8h após preparação Comprimido de 100 mg: manter entre 15°C-30°	28 dias	ITRN
3TC	RN com 34 semanas de IG ou mais: 2 mg/kg/dose de 12/12h Do nascimento até 4 semanas de vida	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Comprimido de 150mg: manter entre 15°C-30°C	28 dias	ITRN
NVP	RN com IG ≥ 34 semanas e < 37 semanas: 1a. semana de vida: 4 mg/kg 2x por dia 2a. semana de vida: 6 mg/kg 2x por dia	Suspensão oral 10mg/mL frasco com 100mL	14 dias	ITRNN
RAL	RN com 37 semanas de IG ou mais: 1a. semana de vida: 1,5 mg/kg 1x por dia 2a. até 4a. semana de vida: 3 mg/kg 2x por dia	100mg granulado para suspensão oral: manter entre 15° a 30°C	28 dias	II

Fontes: NOTA TÉCNICA Nº 150/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS. SEI/MS 0025891843. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Legenda: AZT: Zidovudina; 3TC:Lamivudina; NVP: Nevirapina; RAL: Raltegravir; ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; ITRNN: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo; II: Inibidor de Integrase.

Quadro 4. Parâmetros do modelo.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior	Fontes
Custos (R\$)				
Esquema profilático vigente				
AZT + NVP	63,94	51,15	76,73	(15)
Esquema profilático proposto				
AZT + 3TC + RAL	1152,56	922,05	1383,07	(15)
Probabilidades				
Resistência à NVP	0,38	0,19	0,53	(17-19)
Resistência ao RAL	0,01	0	0,16	(19-22)
Infecção neonatal dada resistência a NVP	0,5	0	1	(23)*
Infecção neonatal dada resistência a RAL	0,5	0	1	(23)*
Infecção neonatal sem resistência a NVP	0,05	0	0,10	(23)*
Infecção neonatal sem resistência a RAL	0,05	0	0,10	(23)*

*Valores assumidos considerando especialistas e a grande incerteza sobre estes parâmetros: *Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States* (23).

4.11 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele (16). Nesta análise foram variados os parâmetros de probabilidades de resistência, de infecção com ou sem resistência, e de custo das estratégias com NVP e RAL. A análise de sensibilidade variou os valores para mais ou menos em 20%.

A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. O modelo foi executado 1.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas (14). Nesta análise foram variados os parâmetros de resistência e custos dos medicamentos.

4.12 Limiar de disposição a pagar

Quanto ao limiar de disposição a pagar, como o desfecho utilizado não foi o custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade, temos limitações para usar o valor de R\$ 40.000,00 recentemente aprovado pela Conitec (24).

5. RESULTADOS

Os resultados da análise de custo-efetividade comparando as duas estratégias de profilaxia da infecção pelo HIV em neonatos expostos estão apresentados na Tabela 2. Nenhuma das duas estratégias é dominante. O custo incremental da profilaxia com raltegravir é de R\$ 1.088,62.

Considerando os parâmetros utilizados, principalmente a maior resistência encontrada à nevirapina, a profilaxia com raltegravir se apresenta como mais efetiva e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) resultou em R\$ 6.538,26 por caso evitado de infecção pelo HIV em neonato no cenário base.

Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Profilaxia com NVP no esquema	63,94		0,78		
Profilaxia com incorporação de RAL no esquema	1152,56	1088,62	0,95	0,17	6538,26

Legenda: NVP: Nevirapina; RAL: Raltegravir; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Um diagrama de tornado para o ICER está apresentado na Figura 2. Considerando o conjunto de análises de sensibilidade mostradas no diagrama de tornado, as incertezas quanto às probabilidades de resistência à nevirapina e ao raltegravir, respectivamente, lideram os parâmetros com maior impacto no resultado do ICER.

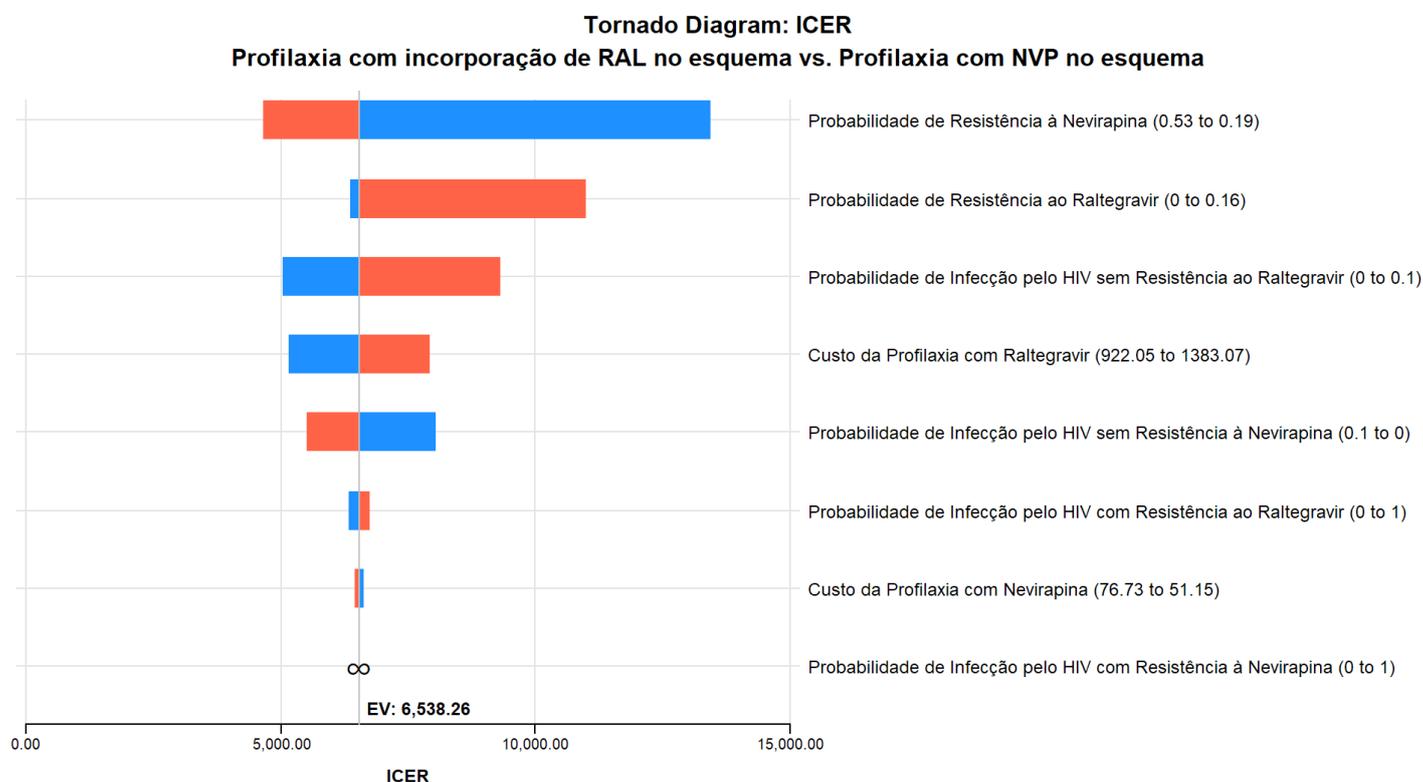


Figura 2. Diagrama de tornado.

Os resultados de uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem estão apresentados na Figura 3. Para as variáveis de custo foram utilizadas distribuições gama tendo como média o valor do cenário base e desvio-padrão de 20% desta média. Para as probabilidades de infecção com ou sem resistência foram utilizadas distribuições beta com média 0,5 e 0,25 de desvio-padrão e média 0,05 com 0,01 de desvio-padrão, respectivamente.

É importante considerar as limitações da análise e, em especial, as incertezas dos parâmetros para a população específica, contudo mesmo com a utilização exploratória de um limiar de disposição a pagar consideravelmente menor que o recomendado, a maioria das simulações realizadas resultaria na custo-efetividade da profilaxia com raltegravir granulado.

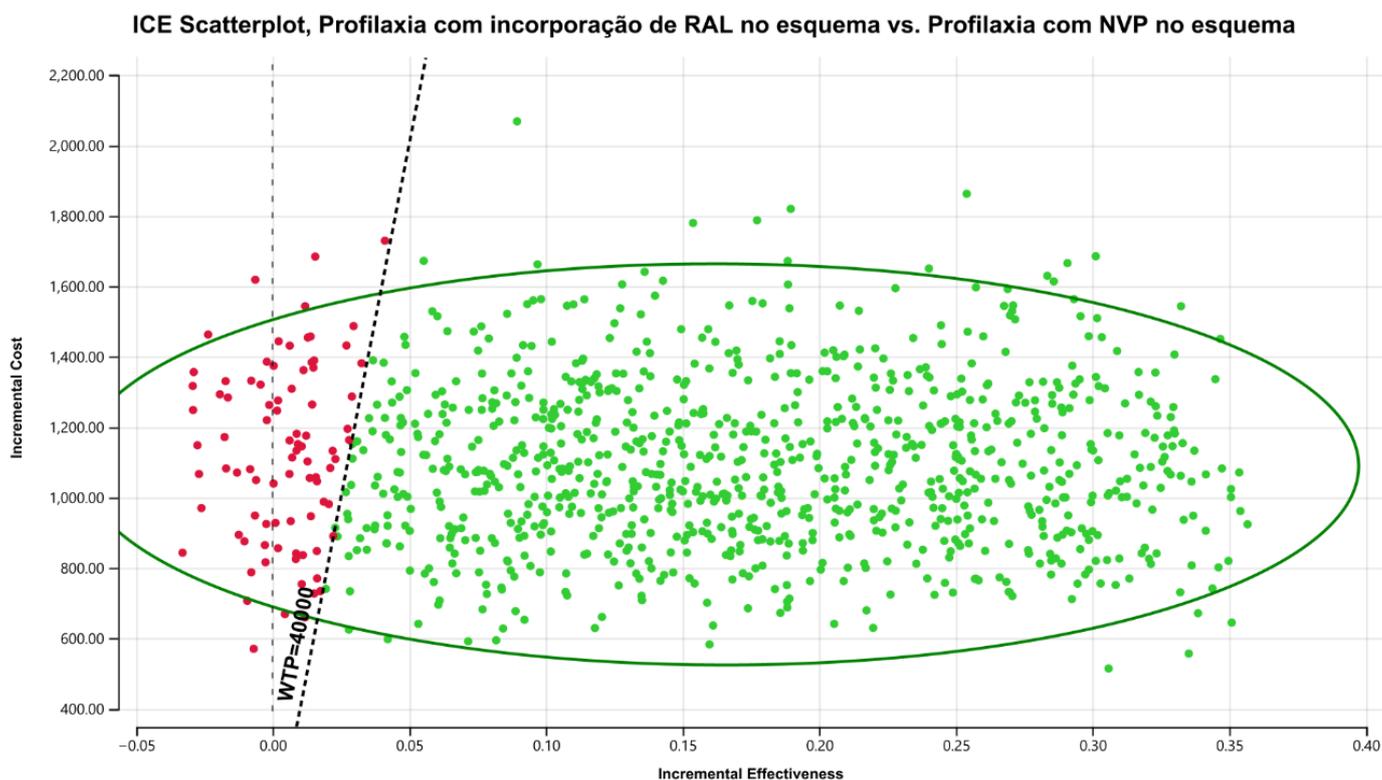


Figura 3. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.

6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *N Engl J Med.* 2012 Jun 21;366(25):2368–79.
4. Haile-Selassie H, Townsend C, Tookey P. Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008. *HIV Med.* 2011 Aug;12(7):422–7.
5. McKeegan K, Rutstein R, Lowenthal E. Postnatal Infant HIV Prophylaxis: A Survey of U.S. Practice. *AIDS Patient Care STDS.* 2011 Jan;25(1):1–4.

6. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS*. 2013 Mar;27(6):991–1000.
7. Payne H, Chan MK, Watters SA, Otwombe K, Hsiao NY, Babiker A, et al. Early ART-initiation and longer ART duration reduces HIV-1 proviral DNA levels in children from the CHER trial. *AIDS Res Ther*. 2021 Sep29;18(1):63.
8. Cotton MF, Violari A, Otwombe K. et al. CHER Study Team. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1555-63.
9. Lumaca A, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Paediatric HIV-1 infection: updated strategies of prevention mother-to-child transmission. *J Chemother*. 2018 Jul;30(4):193-202.
10. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-1057.
11. Anugulruengkitt S, Suntarattiwong P, Ounchanum P, et al. Safety of 6-week neonatal triple-combination antiretroviral postexposure prophylaxis in high-risk HIV-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(10):1045-1050.
12. Rojas Sánchez P, Holguín A. Drug resistance in the HIV-1-infected paediatric population worldwide: a systematic review. *J Anti-microb Chemother*. 2014 Aug;69(8):2032-42.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, e, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Controle de Medicamentos e Insumos Estratégicos para IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. Caderno de Informação – 128a. ed. Logística e Insumos Estratégicos. Dezembro 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2015.

17. de Andrade Arrais CR, Lima K, Barreiros M, Rodrigues JKF, Sousa NPS, Costa DD, Santos FDRP, Pereira GFM, E Silva Viana AI, Barros AK, Leal É. HIV-1 subtypes and drug resistance in children during antiretroviral therapy in Brazil. *J Med Virol.* 2021 Aug;93(8):4908-4914.
18. Alberto Cunha Mendes Ferreira, A. Elisa Gonçalves Gonçalves Pinho, R. Castro de Albuquerque, T. Cherem Morelli, R. Vianna Brizolara, A. Francisca Kolling, M. Camelo Madeira de Moura, A. Sposito Tresse, N. Mendonça Collaço Vêras, L. Martins de Aquino, A VIA. Surveillance of transmitted HIV drug resistance among treatment-naïve children under 18 months in Brazil (2009 to 2018). *J Int AIDS Soc.* 2020 Jul 10;23(S4):120.
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022. MS. Brasília-DF, 2022.
20. Nunes CC, Sita A, Mallmann L, Birlém GE, de Mattos LG, Da Silva DH, Furlanetto KO, Hansen AW, De Almeida PR, Fleck JD, Spilki FR, de Matos Almeida SE, Weber MN. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance to integrase strand transfer inhibitors among recently diagnosed adults in Porto Alegre, South Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Nov 28;77(12):3510-3514.
21. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, Ratanasuwan W, Rojas E, Rassool M, Bloch M, Vandekerckhove L, Ruane P, Yazdanpanah Y, Katlama C, Xu X, Rodgers A, East L, Wenning L, Rawlins S, Homony B, Sklar P, Nguyen BY, Leavitt R, Teppler H; ONCEMRK Study Group. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2017 Nov;4(11):e486-e494.
22. João EC, Morrison RL, Shapiro DE, Chakhtoura N, Gouvêa MIS, de Lourdes B Teixeira M, Fuller TL, Mmbaga BT, Ngocho JS, Njau BN, Violari A, Mathiba R, Essack Z, Pilotto JHS, Moreira LF, Rolon MJ, Cahn P, Prommas S, Cressey TR, Choekphaibulkit K, Werarak P, Laimon L, Hennessy R, Frenkel LM, Anthony P, Best BM, Siberry GK, Mirochnick M. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naïve pregnant women living with HIV (NICHD P1081): an open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet HIV.* 2020 May;7(5):e322-e331.
23. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>. Accessed (16 January 2023).
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário

Análise de Impacto Orçamentário

Raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical em crianças com alto risco de exposição ao HIV

Janeiro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema contendo raltegravir 100 mg granulado, no SUS, comparado ao esquema contendo nevirapina 10 mg/ml para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Para esta análise, foi considerado um horizonte temporal de 5 anos conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

O raltegravir 100 mg granulado não possui registro na ANVISA e é adquirido via Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do 84º Termo de Cooperação Técnica (TCT). O preço da última aquisição foi de R\$ 21,96 por envelope contendo 100 mg de raltegravir (2).

4.4 Custos da profilaxia

Os custos da profilaxia foram calculados considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos que compõem os esquemas medicamentosos e suas respectivas posologias, conforme apresentado na análise econômica (Anexo 2). Para tanto, considerou-se a indicação proposta para o raltegravir 100 mg granulado, ou seja, profilaxia transmissão vertical do HIV em recém-nascidos com idade gestacional igual ou maior que 37 semanas e considerados de alto risco. A dose dos medicamentos é calculada de acordo com o peso da criança. No entanto, como a unidade mínima de dispensação dos medicamentos em solução oral é um frasco, considerou-se que cada criança receberia um frasco do

medicamento independentemente do seu peso pois o volume de um frasco é mais do que suficiente para completar o esquema de profilaxia tendo em vista o peso reduzido dos recém-nascidos. No caso do raltegravir, por ser uma preparação extemporânea que deve ser reconstituída no momento da administração, e sua sobra descartada, foi considerado o consumo de um envelope por dose do medicamento durante o tratamento.

Os preços unitários dos medicamentos foram aqueles informados no Caderno de Informação de Logística de Insumos Estratégicos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (SVS/MS) publicado em 05 de dezembro de 2022 e referem-se aos preços das últimas aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde (2). Os custos considerados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Custos dos esquemas de profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos expostos ao HIV com idade gestacional maior que 37 semanas e considerados de alto risco.

Medicamento	Posologia ¹	Quantidade por paciente	Preço Unitário ²	Custo por paciente
Cenário base				
Zidovudina 10 mg/ml FR 240 ml	4 mg/kg/dose de 12/12h por 28 dias	01	R\$ 44,71	R\$ 44,71
Nevirapina 10 mg/ml FR 100 ml	12 mg/dose (1,2 mL), 3 doses	01	R\$ 19,23	R\$ 19,23
Custo total por paciente				R\$ 63,94
Cenário alternativo				
Zidovudina 10 mg/ml FR 240 ml	4 mg/kg/dose de 12/12h por 28 dias	01	R\$ 44,71	R\$ 44,71
Lamivudina 10 mg/ml FR 240 ml	2 mg/kg/dose de 12/12h por 28 dias	01	R\$ 31,81	R\$ 31,81
Raltegravir granulado 100 mg/envelope	1,5 mg/kg/dose de 1x ao dia por 7 dias e 3 mg/kg/dose de 12/12h por 21 dias	49	R\$ 21,96	R\$ 1.076,04
Custo total por paciente				R\$ 1.152,56

¹Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes 2018 (3) e nota técnica nº 150/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS (4).

²Fonte: Caderno de Informação de Logística de Insumos Estratégicos do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis de 05 de dezembro de 2022 (2).

4.5 População

A população elegível foi estimada assumindo-se que o número de dispensações de esquemas de profilaxia para recém-nascidos de mães com infecção pelo HIV é igual ao número de pacientes tratados. A partir da série histórica de dispensações ocorridas entre os anos de 2018 e 2021 (dados do SICLOM fornecidos pela SVS/MS), estimou-se o número de dispensações que ocorreriam em um horizonte temporal de 5 anos. Tendo em vista que o raltegravir 100 mg granulado é indicado para recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas de alto risco, foi necessário aplicar estes percentuais no total de dispensações a fim de se obter uma estimativa da população alvo.

De acordo com o NOTA INFORMATIVA Nº 6/2021-DCCI/SVS/MS (5), os recém-nascidos são classificados como de alto risco de transmissão vertical de acordo com diferentes critérios. Um deles diz respeito ao uso de terapia antirretroviral (TARV) durante o pré-natal. Este critério foi escolhido para estimar o percentual de bebês de alto risco já que estes dados são disponibilizados por meio do Boletim Epidemiológico de HIV/Aids de dezembro de 2022 (6). De acordo com o boletim, a média da proporção de gestantes com HIV que não fizeram TARV entre os anos de 2018 e 2021 foi de aproximadamente 17%. Este percentual foi calculado considerando-se o total de casos para os quais este dado foi informado (cerca de 86 a 88% das gestantes no período) (tabela 2). Desta forma, assumiu-se que o percentual de bebês de alto risco seria equivalente ao percentual de gestantes que não usaram terapia antirretroviral durante a gestação e que ele seria constante no horizonte temporal de 5 anos.

Tabela 2. Proporção de gestantes infectadas com HIV que fizeram uso de terapia antirretroviral durante o pré-natal no período de 2018 a 2021 no Brasil.

Parâmetro	2018	2019	2020	2021	Referência
Gestantes infectadas com HIV com uso de TARV durante pré-natal (A)	5.810	5.717	5.427	5.359	Boletim Epidemiológico de HIV/Aids dez/2022 (6)
Gestantes infectadas com HIV sem uso de TARV durante pré-natal (B)	1.111	1.030	1.083	1.212	Boletim Epidemiológico de HIV/Aids dez/2022 (6)
Proporção de gestantes que não fizeram uso de TARV em relação ao total de casos com informação	16%	15%	17%	18%	Calculado (B/A+B)
Proporção média				17%	Calculado

TARV, Terapia antirretroviral.

A partir de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do ano de 2020, calculou-se a proporção de bebês nascidos com 37 semanas ou mais. Neste ano, nasceram 2.730.145 bebês no Brasil e, destes, 2.386.104, ou 87%, apresentavam idade gestacional maior ou igual 37 semanas. Assumiu-se então que este percentual seria o mesmo entre bebês de mães com infecção pelo HIV e que ele seria constante em um horizonte temporal de 5 anos.

As tabelas 3 e 4 a seguir apresentam os parâmetros utilizados para a estimação da população elegível e os resultados obtidos. As limitações dos pressupostos utilizados na análise serão discutidas na seção correspondente.

Tabela 3. Estimativa do número de bebês elegíveis à profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos expostos ao HIV com esquemas incluindo raltegravir 100 mg granulado.

Parâmetro	2018	2019	2020	2021	Referência
Número de RN de gestante infectada com HIV que fizeram profilaxia (A)	5.425	5.719	6.003	6.360	SICLOM/MS
Número estimado de RN expostos ao HIV de alto risco (B)	922	972	1.021	1.081	Calculado (A × 17%)
Número estimado de RN expostos ao HIV de alto risco com IG ≥ 37 semanas	802	846	888	941	Calculado (B × 87%)

RN, recém-nascido; IG, idade gestacional.

Tabela 4. Projeção do número de bebês elegíveis à profilaxia da transmissão vertical do HIV em recém-nascidos expostos ao HIV com esquemas incluindo raltegravir 100 mg granulado no horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027	Referência
Número de RN expostos ao HIV de alto risco com IG ≥ 37 semanas	1.029	1.075	1.120	1.166	1.212	Projeção linear a partir dos dados de 2018 e 2021

RN, recém-nascido; IG, idade gestacional.

4.6 Market share

Foi considerado um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação.

5. RESULTADOS

Considerando-se o número estimado de crianças elegíveis ao uso de raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos, o gasto necessário para a compra deste medicamento no período seria de R\$ 6.028.223,73 (tabela 5).

Tabela 5. Gasto total estimado para a compra do medicamento raltegravir 100 mg granulado em um horizonte temporal de 5 anos:

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de RN elegíveis ao uso do raltegravir 100 mg granulado	1.029	1.075	1.120	1.166	1.212
Gasto anual para a compra do raltegravir 100 mg granulado	R\$ 1.107.324,15	R\$ 1.156.484,45	R\$ 1.205.644,75	R\$ 1.254.805,04	R\$ 1.303.965,34
Gasto total em 5 anos					R\$ 6.028.223,73

*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição do raltegravir 100 mg granulado para a profilaxia de um paciente, ou seja, R\$ 1.076,04 (tabela 1).

A tabela 6 apresenta os resultados da AIO. Estimou-se que o uso do novo esquema de profilaxia contendo raltegravir 100 mg granulado em substituição ao esquema anterior contendo nevirapina, resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 6.098.699,79 em 5 anos.

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental da incorporação do raltegravir nos esquemas de profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário sem o raltegravir 100 mg granulado	Impacto orçamentário com o raltegravir 100 mg granulado (*)	Impacto orçamentário incremental
2023	R\$ 65.798,95	R\$ 1.186.068,85	R\$ 1.120.269,90
2024	R\$ 68.720,14	R\$ 1.238.725,06	R\$ 1.170.004,93
2025	R\$ 71.641,32	R\$ 1.291.381,28	R\$ 1.219.739,96
2026	R\$ 74.562,50	R\$ 1.344.037,49	R\$ 1.269.474,99
2027	R\$ 77.483,68	R\$ 1.396.693,70	R\$ 1.319.210,02
Total em 5 anos	R\$ 358.206,60	R\$ 6.456.906,38	R\$ 6.098.699,79

(*) Custo total do esquema profilático com raltegravir granulado por paciente R\$ 1.152,56 (Tabela 1).

6. LIMITAÇÕES

As limitações desta análise se devem, como esperado neste tipo de estudo, aos pressupostos empregados, em especial, aqueles utilizados para estimar a população elegível. O número de dispensações de esquemas profiláticos para recém-nascidos foi utilizado como uma *proxy* para o número de crianças tratadas. A população elegível em um horizonte temporal de 5 anos foi estimada por projeção linear a partir do histórico de dispensações. Sabe-se que este número está sujeito às variações das taxas de infecção de gestantes que, por sua vez, pode ser impactado, por exemplo, por ações governamentais de prevenção da doença.

Não foi possível obter o percentual de recém-nascidos considerados de alto risco de acordo com o protocolo pois não há dados disponíveis sobre o número de gestantes para cada um dos critérios que definem alto risco. Por isso, assumiu-se que o percentual de crianças de alto risco equivaleria ao percentual de gestantes com HIV que não fizeram uso de TARV durante a gestação já que este é um dos critérios de classificação sobre o qual foram identificados dados

disponíveis para subsidiar a análise. Desta forma, é provável que o percentual de recém-nascidos seja maior que o utilizado. Um aumento deste percentual de 17% (valor da análise) para 35% elevaria o valor do impacto orçamentário incremental total em 5 anos de cerca de 6,1 milhões para R\$ 12.556.146,62.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. [Internet]. 2014. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Controle de Medicamentos e Insumos Estratégicos para IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. Caderno de Informação de Logística – 128ª Edição, dezembro 2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p.:il.
4. NOTA TÉCNICA Nº 150/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS (solicitação de incorporação)
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Informativa Nº 6/2021-DCCI/SVS/MS [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-informativas/2021/nota-informativa-no-6-2021-dcci-svs-ms/@download/file/sei_ms_-_0019586926_-_nota_informativa_6.pdf
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. HIV/Aids 2022. [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_epidemiologico_hiv_aids_-2022.pdf/view



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136