



Brasília, DF | junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 830

Dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV de 2 meses a 6 anos de idade

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

Raquel Santos de Souza

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Milene Rangel da Costa

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - 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 tabelas

Tabela 1: Esquema de TARV em crianças vivendo com HIV.....	14
Tabela 2: Esquema de tratamento vigente e de tratamento proposto.	15
Tabela 3. Gasto total estimado para a compra do medicamento dolutegravir 5 mg comprimidos em um horizonte temporal de 5 anos.....	22
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação do dolutegravir 5 mg nos esquemas de tratamento em crianças vivendo com HIV no SUS.....	23
Tabela 5: Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas.....	28
Tabela 6: Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições de opinião.	29

Lista de quadros

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 2. Preço da tecnologia.	18
Quadro 3: Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	20
Quadro 4: Medicamentos potenciais para o tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV e de 4 semanas até 6 anos de idade.....	24

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2	Tratamento recomendado	14
4.3	Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
6.	PREÇO PROPOSTO	18
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
7.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	19
7.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	19
7.3	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	19
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	21
8.1	Avaliação econômica	21
8.2	Impacto orçamentário	22
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	23
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	23
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	26
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	26
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	26
14.1	Contribuições técnico científicas	27
14.2	Contribuições de experiência ou opinião	29
14.3	Avaliação global das contribuições	30
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	31
16.	DECISÃO	31

17. REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	35
1. RESUMO EXECUTIVO	36
2. CONTEXTO.....	37
2.1 Objetivo do parecer.....	37
2.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	37
3. PERGUNTA DE PESQUISA	38
3.1 População	38
3.2 Intervenção.....	38
3.3 Comparador	39
3.4 Desfechos.....	39
3.5 Tipos de estudo	39
4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	39
4.1 Termos de busca e bases de dados.....	39
4.2 Seleção de estudos	40
4.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos	43
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	46
5.1 Análise da qualidade dos estudos incluídos	46
6. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	48
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
9. REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	55
1. APRESENTAÇÃO.....	56
2. CONFLITOS DE INTERESSE	56
3. INTRODUÇÃO	57
4. MÉTODOS.....	57
4.1 População-alvo.....	57
4.2 Perspectiva	58

4.3 Comparadores.....	58
4.4 Horizonte temporal	58
4.5 Taxa de desconto	58
4.6 Desfechos de saúde	58
4.7 Estimativa de recursos e custos.....	58
4.8 Eficácia.....	60
4.9 Pressupostos	60
4.10 Modelo econômico.....	60
4.11 Análise de sensibilidade.....	61
5. RESULTADOS	61
6. REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	65
7. APRESENTAÇÃO.....	66
8. CONFLITOS DE INTERESSE	66
9. INTRODUÇÃO	67
10. MÉTODOS.....	67
4.1 Perspectiva	67
4.2 Horizonte temporal	67
4.3 Preço proposto para incorporação	67
4.4 Custos de tratamento	67
4.6 Market share.....	69
11. RESULTADOS	69
12. LIMITAÇÕES.....	70
13. REFERÊNCIAS.....	71

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV de 2 meses a 6 anos de idade com indicação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS), 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 a eficácia, segurança, realizar uma avaliação econômica e análise de impacto orçamentário do dolutegravir 5 mg, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dolutegravir 5 mg

Indicação: Tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

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

Introdução: Diferentemente da história natural da infecção pelo HIV em adultos, em que a progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) pode levar décadas, crianças com idade inferior a cinco anos apresentam maior risco de progressão para AIDS e óbito, independente da contagem de linfócitos CD4 e da viremia plasmática. Apesar da evolução dos antirretrovirais (ARV) para o tratamento em adultos, as opções para crianças ainda são limitadas. Essa população apresenta particularidades em relação ao tratamento: a carência de ARV nas formulações de solução oral, a palatabilidade dos ARV, alterações farmacocinéticas e metabólicas associadas à infância, exposição prévia a ARV maternos, que podem induzir resistência pré-tratamento, além da dificuldade na adesão ao tratamento, principalmente em adolescentes. Todos esses fatores contribuem e torna o tratamento um desafio nesse grupo.

Pergunta: O dolutegravir 5 mg é eficaz e seguro para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg?

Evidências clínicas: Das 454 referências identificadas nas quatro bases científicas consultadas, apenas três estudos contribuíram para a síntese de evidências. No desfecho de eficácia medido pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica [número de cópias de RNA do HIV/ml, alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³)] foi demonstrada a não inferioridade do uso de dolutegravir em ambas as linhas de tratamento, apresentando significância estatística na primeira linha de tratamento (diferença -12,5%, IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003) e sem significância estatística quando usado como segunda linha de tratamento (diferença -4,6%, IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22). Todos os estudos relataram eventos adversos de grau 3 ou superior, entretanto, o comitê de revisão de desfechos considerou que nenhum dos EA estava relacionado à exposição ao dolutegravir. Houve também descontinuação devido a preocupações sobre a adesão à medicação (semanas 24 e 40), e devido à retirada do consentimento. Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia antirretroviral. A qualidade de evidência com relação à eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes em falha terapêutica ou virológica pelo resultado de 2 estudos e foi considerada de alta qualidade. A segurança foi avaliada pela aparição de efeitos adversos que levaram a mudança da TAR ou óbito pelos 3 estudos, sendo considerada como moderada.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-minimização comparando o dolutegravir 5 mg com lopinavir + ritonavir usado em crianças de até 2 anos; e raltegravir nas crianças com idade de 2 a 6 anos infectadas com HIV. A análise foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e consequentemente sem aplicação de taxa de desconto e utilizando apenas custos como desfecho. A utilização de recursos avaliada considerou apenas o uso dos medicamentos comparados, desconsiderando custos médicos diretos com eventos adversos e acompanhamento do paciente por falta de informação na literatura comparando as duas abordagens terapêuticas comparadas. O resultado da análise mostra um custo médio anual incremental por paciente de R\$ 7.481,61. Uma análise de limiar de preço conclui que o custo unitário do comprimido de dolutegravir deveria diminuir de R\$ 6,20 para R\$ 1,63 para que a incorporação não apresente custos adicionais no SUS.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada análise do impacto orçamentário com a simulação da incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para o tratamento crianças vivendo com HIV com idade entre 4 semanas e 6 anos de vida, considerado um horizonte temporal de 5 anos. Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano, estima-se que a incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para o tratamento dessa população resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 26.496.476,44 em 5 anos.

Recomendações internacionais: A partir da busca realizada nas agências de ATS internacionais, observou-se que em alguns países o dolutegravir foi indicado para incorporação, porém em apresentação farmacêutica e população de interesse diferentes. Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e na *Scottish Medicines Consortium* (SMC), o uso de dolutegravir é recomendado para o tratamento do HIV em adultos e crianças com idade igual

ou superior a 12 anos e com peso de pelo menos 40 kg, virgens de tratamento, em combinação com outros antirretrovirais. No *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra e País de Gales, não foram encontrados documentos referentes ao medicamento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias potenciais para o tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV, com pelo menos 4 semanas até 6 anos de idade. A etravirina é um inibidor seletivo não nucleosídeo da transcriptase reversa; o raltegravir possui o mesmo mecanismo de ação do dolutegravir (inibidor da integrase); e o atazanavir, um azapeptídeo inibidor de protease de HIV-1.

Considerações finais: As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do uso de dolutegravir 5 mg, como primeira ou segunda linha de tratamento de crianças com HIV até seis anos de idade, provêm de três estudos publicados que mostraram não inferioridade na terapia ARV. A análise de custo-minimização, comparando o dolutegravir com lopinavir + ritonavir usado em crianças de até 2 anos e raltegravir nas crianças com idade de 2 a 6 anos infectadas com HIV, demonstrou um custo médio anual incremental por paciente de R\$ 7.481,61. Uma análise de limiar de preço conclui que o custo unitário do comprimido de dolutegravir deveria diminuir de R\$ 6,20 para R\$ 1,63 para que a incorporação não apresente custos adicionais no SUS. A partir da análise do impacto orçamentário, estimou-se que a incorporação do dolutegravir 5 mg para o tratamento dessa população resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 26.496.476,44 em 5 anos.

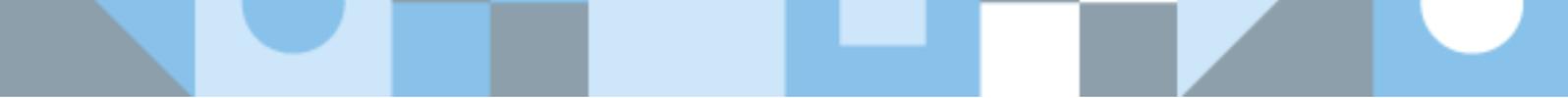
Perspectiva do Paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 07/2023, no período entre 13/02/2023 e 26/02/2023, para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

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 do dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV no SUS. Para essa recomendação, os membros da Conitec consideraram as evidências de não-inferioridade apresentadas bem como a necessidade de saúde de uma população de difícil manejo terapêutico. Destacou-se que o presente pleito se trata da utilização de uma outra apresentação farmacêutica do dolutegravir, que está há bastante tempo no mercado brasileiro, sendo o dolutegravir 5 mg próprio para o tratamento da população pediátrica no SUS.

Consulta pública: Foi realizada entre 19/04/2023 e 08/05/2023 a Consulta Pública nº 14/2023. Foram recebidas seis contribuições, todas concordantes com a recomendação preliminar, sendo quatro técnico-científicas e duas sobre experiência ou opinião. As contribuições técnico-científicas foram enviadas por pessoas físicas (familiar, amigo ou cuidador do paciente; interessado no tema e profissional de saúde) e uma pessoa jurídica (empresa fabricante da tecnologia avaliada). 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, ambas profissionais de saúde, sem nenhum documento anexado. Em geral, se trataram de comentários sobre a melhoria na progressão do quadro do paciente; custo para o paciente se o medicamento não estiver no SUS; aumento de adesão ao tratamento; e alta barreira genética com raltegravir. 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, no dia 31 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 827/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV, publicada no Diário Oficial da União nº 126, seção 1, página 117, em 5 de julho de 2023.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (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. Contudo, com acesso à prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados eficazes, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica de saúde gerenciável.

A forma mais comum de transmissão do HIV em crianças é a transmissão vertical no período intraútero (35%) e durante o parto (65%). O aleitamento materno corresponde a outra forma de transmissão e no Brasil está contraindicado para crianças que nasceram de mães vivendo com HIV (1,2,3).

Desde 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda Tratar Todos: que todas as pessoas vivendo com HIV recebam terapia antirretroviral (TARV) ao longo da vida, incluindo crianças, adolescentes, adultos, mulheres grávidas e lactantes, independentemente do estado clínico ou da contagem de células CD4 (4).

Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS a taxa de detecção de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em menores de 5 anos tem sido utilizada como indicador *proxy* para o monitoramento da transmissão vertical do HIV, mas também deve ser considerada um alerta da assistência prestada à criança com infecção pelo HIV. Observou-se queda na taxa para o Brasil nos últimos dez anos, a qual passou de 3,4 casos/100 mil habitantes em 2011 para 1,2 casos/100 mil habitantes em 2021, o que corresponde a uma redução de 66,0% (5).

Diferentemente da história natural da infecção pelo HIV em adultos, em que a progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) pode levar décadas (6), crianças com idade inferior a 5 anos apresentam maior risco de progressão para AIDS e óbito, independente da contagem de linfócitos CD4 e da viremia plasmática (7). O início rápido da TARV em crianças vivendo com HIV (CVHIV) está associado a diversos benefícios que incluem supressão virológica, melhora dos padrões imunológicos, menor morbimortalidade, prevenção da progressão para imunodeficiência avançada, além dos efeitos no desenvolvimento puberal (8,9,10,11).

Apesar da evolução dos medicamentos antirretrovirais (ARV) para o tratamento em adultos, as opções para crianças ainda são limitadas. Essa população apresenta particularidades em relação ao tratamento: a carência de ARV nas formulações de solução oral, a palatabilidade dos ARV, alterações farmacocinéticas e metabólicas associadas à infância, exposição prévia a ARV maternos, que podem induzir resistência pré-tratamento, além da dificuldade na adesão ao tratamento, principalmente em adolescentes (12,13,14). Todos esses fatores contribuem e tornam o tratamento um desafio nesse grupo (15).

4.2 Tratamento recomendado

A infecção pelo HIV pode ser controlada por uma combinação de ARV. A TARV disponível suprime a replicação viral e permite que a recuperação do sistema imunológico de pessoas que vivem com HIV fortaleça e recupere a capacidade de combater infecções oportunistas e alguns tipos de câncer (16).

A introdução da TARV combinada com três medicamentos reduz substancialmente a mortalidade e morbidade de crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Considerando que na população pediátrica as opções de medicamentos são restritas, deve-se ponderar uma abordagem racional para a introdução da TARV, bem como para a escolha dos esquemas ARV iniciais e subsequentes (17).

Antes do início da TARV em crianças, recomenda-se a genotipagem do HIV não sendo necessário esperar pelo resultado para o início do tratamento. Quando o resultado da genotipagem estiver disponível o esquema de TARV poderá ser modificado, caso necessário (18).

Atualmente, as opções de tratamento vigente disponíveis no SUS para pacientes vivendo com HIV seguem a recomendação de tratamento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes de 2018 (18). O esquema da TARV inicial é estruturado em três ARV, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), mais um terceiro ARV de classe diferente dependendo da faixa etária da criança conforme o Tabela 1.

Tabela 1: Esquema de TARV em crianças vivendo com HIV.

Faixa etária	Início do tratamento			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3° ARV	ITRN	3° ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
3 meses a 2 anos	ABC + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
2 anos a 3 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC	NVP
3 anos a 12 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF + 3TC	EFZ
Acima de 12 anos	TDF + 3TC	DTG	ABC + 3TC AZT + 3TC	EFZ

Legenda: ITRN – inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ARV – antirretroviral; AZT – zidovudina; 3TC – lamivudina; LPV/r – lopinavir + ritonavir; NVP – nevirapina; ABC – abacavir; RAL – raltegravir; TDF – tenofovir; EFZ – efavirenz; DTG – dolutegravir.
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

A dupla de ITRN é considerada a melhor escolha para compor a espinha dorsal do esquema ARV, devido sua barreira genética, segurança e eficácia. A associação preferencial de ITRN inclui zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC), abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) ou tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC). A adição do terceiro ARV segue esquemas preferencial e alternativo. No esquema preferencial o esquema inicial pode ser ITRN + Inibidor de protease (IP) ou ITRN +

Inibidor de integrase (INI), dependendo da faixa etária. Os inibidores de protease e de integrase usados no esquema são o lopinavir + ritonavir (LPV/r), e o raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG), respectivamente. No esquema alternativo são utilizados como terceiro ARV a classe dos inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) sendo o NVP e EFV a escolha dependendo da idade do paciente.

Este relatório avalia a proposta de mudança do terceiro ARV fornecido no esquema de tratamento da faixa etária de 2 meses a 6 anos. O LPV/r utilizado para a faixa etária de 2 meses a 2 anos e o RAL utilizado para a faixa etária de 2 a 6 anos seriam substituídos pelo DTG (tabela 2).

Tabela 2: Esquema de tratamento vigente e de tratamento proposto.

Idade	Esquema tratamento vigente	
2 a 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r
3 meses a 2 anos	ABC + 3TC	LPV/r
2 a 6 anos	ABC + 3TC	RAL
Idade	Esquema tratamento proposto	
2 a 3 meses	AZT + 3TC	DTG
3 meses a 6 anos	ABC + 3TC	DTG

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

A TARV em crianças vivendo com HIV/Aids (CVHA) possui particularidades, entre elas, a carência de formulações de ARV em formas farmacêuticas pediátricas, palatabilidade dos medicamentos e exposição prévia a ARV 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 dolutegravir é um inibidor de integrase que tem uma alta barreira genética para desenvolver resistência aos medicamentos do HIV e poucas interações medicamentosas em comparação com outros ARV (19). O dolutegravir é um componente chave do tratamento de primeira e segunda linha para adultos vivendo com HIV e é recomendado como a opção preferencial para todas as crianças com idade ≥ 4 semanas e peso ≥ 3 kg (16).

Assim sendo, a área técnica demandante, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS), solicitou a incorporação do dolutegravir 5 mg (Tabela 2) por ser um medicamento mais eficaz e mais fácil de administrar para CVHA, além de apresentar menos efeitos colaterais do que as drogas alternativas utilizadas atualmente. Esse ARV também tem uma alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência, o que é importante, dada a tendência crescente de resistência ao efavirenz e aos regimes baseados em nevirapina. A resistência aos medicamentos da classe dos ITRNN antes do tratamento pode afetar mais de 10% dos adultos que iniciam a terapia e é encontrado até 3 vezes mais frequentemente em pessoas que tiveram exposição anterior a medicamentos antirretrovirais. Além disso, quase metade das crianças recém-diagnosticadas com HIV tem resistência aos ITRNN antes de iniciar o tratamento. A

prevalência global de resistência aos ITRNN em adultos e crianças enfatiza a necessidade de acelerar a transição para os tratamentos à base de dolutegravir recomendados pela OMS (20).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Dolutegravir sódico é um medicamento da classe dos inibidores de integrase. Seu mecanismo de ação é inibir a integrase do HIV por ligação ao seu sítio ativo e o bloqueio da etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV.

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dolutegravir sódico
Nome comercial	Tivicay PD [®]
Apresentação	Comprimidos para suspensão de 5 mg em cartuchos com 60 comprimidos. A embalagem acompanha um copo dosador e uma seringa dosadora.
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda – 1010703510013
Fabricante	Glaxo Operations UK Limited
Indicação aprovada na Anvisa	Adulto e Pediátrico vivendo com HIV a partir de 4 semanas acima 3 kg
Indicação proposta	Crianças vivendo com HIV de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 5 mg por via oral 1 vez ao dia. O medicamento pode ser ingerido com ou sem alimento. Os comprimidos para suspensão podem ser engolidos inteiros com água potável ou dispersos em água potável. Eles não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Em caso de esquecimento o medicamento deve ser tomado assim que for lembrado. Entretanto, se já estiver em até quatro horas do horário de tomar a próxima dose, a dose esquecida deve ser pulada e a próxima tomada, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo médico.

Fonte: Bula Tivicay PD[®] - GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (19).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao dolutegravir ou a algum dos componentes da formulação; em combinação com a dofetilida ou pilsicainida, utilizadas no tratamento de algumas condições cardíacas e com fampridina (também conhecida como dalfampridina), utilizada no tratamento da esclerose múltipla.

Cuidados e Precauções:

- Reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupção cutânea, sintomas gerais inespecíficos e, às vezes, disfunção de órgãos, inclusive lesão hepática.

- Hepatotxicidade em que pacientes com hepatite B ou C subjacente podem apresentar um risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases. Em alguns casos, os aumentos nas transaminases foram consistentes com a síndrome de reconstituição imune ou reativação da hepatite B, particularmente, em situações em que a terapia anti-hepatite foi interrompida. Casos de toxicidade hepática, incluindo aumentos na bioquímica hepática sérica, hepatite e insuficiência hepática aguda foram relatados em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir e sem doença hepática pré-existente, ou outros fatores de risco identificáveis. Lesões hepáticas induzidas por fármacos que levaram a transplante hepático foram relatadas com a associação em dose fixa de abacavir, dolutegravir e lamivudina.
- Síndrome de reconstituição imune. A elevação de marcadores bioquímicos da função hepática compatível com a síndrome de reconstituição imune foi observada em alguns pacientes coinfectados por hepatite B e/ou C no início do tratamento com o dolutegravir.
- Paciente em uso do dolutegravir são propensos a infecções oportunistas e devem estar sob rigorosa observação clínica.

Interações Medicamentosas: não deve ser coadministrado com antiácidos que contenham cátions polivalentes; deve ser administrado 2 horas antes ou 6 horas após tomar suplementos de cálcio ou ferro, ou alternativamente, administrado com alimentos; o regime duplo de lamivudina e dolutegravir somente é adequado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em que não há conhecida ou suspeita resistência a qualquer um destes antirretrovirais; e o uso aumentou concentração de metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose de metformina pode ser considerado ao iniciar ou interromper o uso de metformina em coadministração com dolutegravir.

Eventos adversos: Durante o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é difícil determinar se as reações adversas estão relacionadas ao uso de dolutegravir sódico, aos outros medicamentos utilizados ou à própria doença. Algumas reações adversas só podem ser observadas através de exames de sangue e podem não aparecer imediatamente após o início do tratamento com o medicamento. Neste caso, o médico deve recomendar exames de sangue e, se achar necessário, interromper o tratamento.

As reações adversas a seguir foram identificadas em estudos clínicos realizados com o dolutegravir sódico:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, náusea (enjoo) e diarreia.

- Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): insônia (dificuldade para dormir), tontura, sonhos anormais, ansiedade, vômito, flatulência (excesso de gases), dor na porção alta do abdômen, dor e desconforto abdominal, erupção na pele, coceira, cansaço e depressão.
- Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade (alergia), síndrome de reconstituição imune (uma condição inflamatória em que o sistema imune se torna mais forte e

pode responder a uma infecção oportunista, hepatite (inflamação no fígado) e ideias suicidas ou tentativas de suicídio (especialmente em pacientes com histórico de depressão ou alterações psiquiátricas pré-existentes).

- Alterações bioquímicas laboratoriais (em exames de sangue)
- Outras reações adversas podem ocorrer em algumas pessoas, mas a frequência exata é desconhecida: aumento de bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue, aumento nos níveis de enzimas produzidas nos músculos, como creatinofosfoquinase e aumento no resultado do exame de sangue para avaliar a função renal (creatinina).

6. PREÇO PROPOSTO

De acordo com dados do Banco de Preços em Saúde (BPS/SIASG) do Ministério da Saúde, a última aquisição do medicamento dolutegravir 5 mg comprimido dispersível foi realizada pelo Departamento de Logística (DLOG/MS) em 24 de junho de 2022 com preço unitário igual a R\$ 6,20 por comprimido.

Quadro 2. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% (20)	Preço praticado em compras públicas (SIASG) (21)
Dolutegravir 5mg comprimidos dispersíveis (Frasco de 60 comprimidos)	R\$ 10,80 por comprimido	R\$ 6,20 por comprimido

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia/efetividade e segurança do dolutegravir 5 mg para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg, visando sua incorporação no SUS.

Apenas três estudos contribuíram para a síntese de evidências (24,25,26). Turkova e cols, 2021 (24) apresentaram resultados do ECR ODYSSEY (NCT02259127) um estudo aberto, randomizado e de não inferioridade que avalia a eficácia e segurança da TARV baseada em DTG comparado ao efavirenz em 707 crianças infectadas pelo HIV com idade <18 anos e peso maior ou igual a 14 Kg iniciando TARV de primeira linha (ODYSSEY A) ou mudando para TARV de segunda linha (ODYSSEY B).

Ruel e cols, 2022 (25) apresentaram resultados do ECR IMPAACT P1093 (NCT01302847) estudo multicêntrico, aberto e não comparativo que avaliou a segurança da administração de DTG em comprimidos dispersíveis de 5 mg em 73 participantes entre 4 meses e 6 anos de idade, com infecção confirmada pelo HIV-1 e peso menor de 3 kg.

Waalewijn e cols, 2022 (26) apresentaram dois subestudos: farmacocinético e de perfil de segurança aninhados no ECR ODYSSEY que avaliou 71 participantes para o desfecho de segurança, divididos em dois grupos segundo o peso, um grupo de 3 kg a < 14 kg que recebeu DTG em comprimido dispersível e o grupo de 14 kg a < 20 kg que recebeu inicialmente DTG em comprimido revestido por película e depois DTG em comprimido dispersível.

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

No desfecho de eficácia medido pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica [número de cópias de RNA do HIV/ml, alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³)] foi demonstrada a não inferioridade do uso de dolutegravir em comparação com o efavirenz em ambas as linhas de tratamento, apresentando significância estatística na primeira linha de tratamento (diferença -12,5%, IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003) e sem significância estatística quando usado como segunda linha de tratamento (diferença -4,6%, IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22) (24).

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Todos os estudos relataram eventos adversos de grau 3 ou superior, entretanto, o comitê de revisão de desfechos considerou que nenhum dos EA estava relacionado à exposição ao dolutegravir (24,25,26). Houve também descontinuação devido a preocupações sobre a adesão ao medicamento (semanas 24 e 40), e devido à retirada do consentimento (25). Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia antirretroviral.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade da evidência com relação à eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurada pelo número de cópias de RNA do HIV/mL, pela alteração na contagem e na proporção de CD4 e da razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³), pelos resultados de dois estudos (24,25), sendo considerada como de alta qualidade. A segurança foi avaliada pela aparição de EA graves, EA grau ≥ 3 e EA que levaram a mudança da TAR ou óbito, sendo considerados os 3 estudos (24,25,26). A certeza da evidência foi considerada como moderada (Quadro 3).

Quadro 3: Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eficácia^a									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Proporção de pacientes em falha clínica ou virológica: Dolutegravir em 1ª linha: -12,5% (IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003). Dolutegravir em 2ª linha: -4,6%, (IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança^c									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	Participantes do grupo dolutegravir nos 3 EC apresentaram menor proporção de EA graus ≥ 3 em comparação aos participantes do grupo comparador. Os comitês de revisão de desfechos dos EC não consideraram os EA relacionados ao uso de dolutegravir. Houve descontinuação por preocupação com a adesão e devido à retirada do consentimento. Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia TAR.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança

Explicações:

- a. Eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurado pelo número de cópias de RNA do HIV/ml, além da alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³). Os estudos utilizados para avaliação de eficácia foram Turkova et al, 2021 e Ruel et al, 2022.
- b. No estudo de Turkova et al, 2021 a população avaliada tinha idade de ≥4 semanas a <18 anos.
- c. Segurança foi considerada como eventos adversos (EA) graves, EA de grau 3 ou superior, e EA que levam a mudança da terapia antirretroviral (TAR) ou morte. Os estudos utilizados para avaliação de segurança foram Turkova et al, 2021, Ruel et al, 2022 e Waalewijn et al, 2022.
- d. Pela avaliação do risco de viés (RoB 2.0) nos 3 estudos avaliados o desfecho de segurança foi considerado como alto.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos utilizados na síntese de evidências mostraram não inferioridade no uso de dolutegravir comprimidos dispersíveis 5 mg como primeira ou segunda linha de tratamento na terapia ARV, em termos de eficácia, embora baseados em apenas dois ensaios multicêntricos, sendo um deles um estudo de não inferioridade. Os resultados de eficácia ainda devem ser confirmados para a população elegível de crianças infectadas com HIV de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg que integram o ECR pivotal.

O uso de comprimidos dispersíveis de dolutegravir 5 mg foi considerado segura e bem tolerado como tratamento de primeira ou segunda linha para crianças menores de 6 anos com HIV-1 nos estudos incluídos. Entretanto, na avaliação utilizando o sistema GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de segurança foi considerada moderada.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação de custo-minimização comparando o dolutegravir 5 mg com lopinavir + ritonavir em crianças de 2 meses a 2 anos e raltegravir nas crianças com idade de 2 a 6 anos infectadas com HIV. A análise foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e conseqüentemente sem aplicação de taxa de desconto e utilizando apenas custos como desfecho. A utilização de recursos avaliada considerou apenas o uso dos medicamentos comparados, desconsiderando custos médicos diretos com eventos adversos e acompanhamento do paciente por falta de informação na literatura comparando as duas abordagens terapêuticas comparadas.

A escolha do desenho do estudo acontece pela falta de evidência demonstrando superioridade entre o dolutegravir e a terapia padrão utilizada no SUS. O único estudo comparativo encontrado com o dolutegravir em crianças fazia a comparação do medicamento com uma coorte onde 72% das crianças utilizavam como terapia padrão lopinavir + *booster* e a mediana de idade dos pacientes (12 anos) era diferente da população analisada nesse estudo.

Em crianças com faixa etária de 2 meses a 2 anos o dolutegravir foi comparado a associação lopinavir e ritonavir e em crianças de 2 a 6 anos, foi comparado ao raltegravir. Como tanto o dolutegravir quanto a associação lopinavir e ritonavir possuem dosagens peso dependentes, a proporção de cada paciente de acordo com sua idade foi calculada, assim como a proporção daquela idade dentro da faixa etária (0 a 2 anos e 2 a 6 anos).

O resultado da análise mostra um custo médio anual incremental por paciente de R\$ 7.486,38. Uma análise de limiar de preço conclui que o custo unitário do comprimido de dolutegravir deveria diminuir de R\$ 6,20 para R\$ 1,63 para que a incorporação não apresente custos adicionais no SUS. O Diagrama de Tornado mostrou que o custo do dolutegravir foi a variável que mais impactou o modelo e as proporções de pacientes nas faixas etárias foram variáveis que tiveram pouco impacto no resultado quando tiveram seus valores variados em mais ou menos 20% (Anexo 2).

8.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis, no SUS, comparado ao raltegravir 100 mg ou lopinavir + ritonavir solução oral 80+20 mg/ml para tratamento em crianças vivendo com HIV.

Os custos foram calculados considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos e suas respectivas posologias conforme apresentado na análise econômica (Anexo 2). Foram incluídos apenas os custos do terceiro medicamento ARV dos esquemas TARV, os quais serão substituídos pelo dolutegravir 5 mg em caso de incorporação.

A população elegível incluiu todas as crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso 3 kg com indicação de tratamento para HIV; crianças acima de 4 semanas a 6 anos de idade com carga viral indetectável e crianças de 2 meses a 6 anos de idade em falha virológica ao esquema de primeira linha.

Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação, estima-se que a incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para o tratamento dessa população resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 26.496.476,44 em 5 anos. O gasto necessário para a compra deste medicamento no período seria de R\$ 35.664.880,00.

Tabela 3. Gasto total estimado para a compra do medicamento dolutegravir 5 mg comprimidos em um horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes elegíveis ao uso do dolutegravir 5 mg comprimidos	849	724	622	522	430
Gasto anual para a compra do dolutegravir 5 mg comprimidos	R\$ 9.305.456,00	R\$ 8.074.384,00	R\$ 7.162.395,00	R\$ 6.076.155,00	R\$ 1.303.965,34
Gasto total em 5 anos					R\$ 35.664.880,00

*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição do dolutegravir 5 mg comprimido.

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação do dolutegravir 5 mg nos esquemas de tratamento em crianças vivendo com HIV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário sem o dolutegravir 5 mg comprimido	Impacto orçamentário com o dolutegravir 5 mg comprimido	Impacto orçamentário incremental
2023	R\$ 2.255.757,92	R\$ 9.305.456,00	R\$ 7.049.698,08
2024	R\$ 2.132.109,34	R\$ 8.074.384,00	R\$ 5.942.274,66
2025	R\$ 1.893.288,88	R\$ 7.162.395,00	R\$ 5.269.106,12
2026	R\$ 1.584.319,64	R\$ 6.076.155,00	R\$ 4.491.835,36
2027	R\$ 1.302.927,78	R\$ 5.046.490,00	R\$ 3.743.562,22
Total em 5 anos	R\$ 9.168.403,56	R\$ 35.664.880,00	R\$ 26.496.476,44

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre o dolutegravir 5 mg em agências de ATS internacionais em 16 de janeiro de 2023. Observou-se que em alguns países o medicamento foi indicado para incorporação, porém para uma população diferente. Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e na *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não foram encontrados documentos para a apresentação e a população de interesse. O uso de dolutegravir é recomendado para o tratamento do HIV em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos e com peso de pelo menos 40 kg, virgens de tratamento, em combinação com outros antirretrovirais (27,28). Assim também, no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra e País de Gales, não foram encontrados documentos referentes ao medicamento (29).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV e de 4 semanas até 6 anos de idade. A busca foi realizada no dia 15 fevereiro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

- I. ClinicalTrials: **HIV** | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Child** | Phase 3, 4
- II. Cortellis: *Current Development Status (Indication (HIV infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("child")*

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 na *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, detectaram-se três tecnologias potenciais para o tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV e de 4 semanas até 6 anos de idade (Quadro 4).

Quadro 4: Medicamentos potenciais para o tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV e de 4 semanas até 6 anos de idade.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação dentro da faixa etária proposta
Atazanavir	Azapeptídeo inibidor de protease de HIV-1	Oral	Fase 2/3 ^{a, b}	FDA: Registrado (2020) Anvisa e EMA: Registrado (2021)
Etravirina	Inibidor seletivo não nucleosídeo da transcriptase reversa	Oral	Fase 3 ^b	FDA: Registrado (2018) * EMA: Registrado (2020) * Anvisa: Sem registro
Raltegravir	Inibidor da integrase	Oral	Fase 2/3 ^b	FDA e EMA: Registrado (2017) Anvisa: Registrado (2022) *

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2023.

Legenda: Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; *: medicamento registrado nessas agências para o tratamento de crianças a partir de 2 anos de idade.

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

O atazanavir é um azapeptídeo inibidor de protease de HIV-1, de uso oral (cápsulas e pó para solução). Esse medicamento possui registro para a faixa etária pleiteada nas agências pesquisadas. No Brasil, está indicado para uso em pacientes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e peso superior a 3 kg para o tratamento da infecção por HIV. Os estudos de eficácia em andamento englobam a população a partir de 4 semanas de vida (30-34).

A etravirina é um inibidor seletivo não nucleosídeo da transcriptase reversa, de uso oral (comprimidos) Nos EUA e na UE está indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1 em pacientes adultos e pediátricos a partir de 2 anos de idade. No Brasil está indicado somente para adultos. O estudo de eficácia em andamento engloba a população a partir de 2 anos de vida (30-34).

O raltegravir é um inibidor da integrase do HIV-1, de uso oral (comprimidos revestidos e mastigáveis). Nos EUA e na UE, o raltegravir na forma de suspensão oral é indicado em recém-nascidos com peso mínimo de 2 kg. No Brasil é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1 com uso adulto e pediátrico acima de 2 anos de idade, já fazendo parte do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da

Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (2018)” para essa faixa etária. A apresentação granulada não possui registro na Anvisa e é adquirida via Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). O estudo de eficácia em andamento engloba a população a partir de 4 semanas de vida, não ficando explícito qual a apresentação farmacêutica que está sendo testada. (18, 30-34).

Cabe ressaltar que, apesar de serem medicamentos com uso há muitos anos no Brasil no tratamento do HIV, seu uso em crianças na faixa etária pleiteada só foi estabelecido em bula nas agências internacionais ou nacional nos últimos 5 anos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do uso de dolutegravir no tratamento de crianças com HIV até seis anos de idade, apresentadas neste relatório, provêm de três estudos publicados que mostraram não inferioridade no uso de dolutegravir comprimidos dispersíveis 5 mg como primeira ou segunda linha de tratamento na terapia ARV, embora baseados em apenas dois ensaios multicêntricos. Os resultados de eficácia ainda devem ser confirmados para a população elegível de crianças infectadas com HIV de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg que integram o ECR pivotal, já que os dados disponibilizados até o momento correspondem a uma coorte de participantes com uma faixa etária mais ampla (idade inferior a 18 anos e peso maior ou igual a 14kg) do que a população elegível. Todos os estudos relataram eventos adversos de grau 3 ou superior, entretanto, o comitê de revisão de desfechos considerou que nenhum dos EA estava relacionado à exposição ao dolutegravir. Houve também descontinuação devido a preocupações sobre a adesão ao medicamento (semanas 24 e 40), e devido à retirada do consentimento. Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia antirretroviral. De acordo com o sistema GRADE, a certeza da evidência foi considerada alta para o desfecho de eficácia e moderada para o desfecho segurança.

Foi realizada uma avaliação de custo-minimização comparando o dolutegravir com lopinavir + ritonavir usado em crianças de até 2 anos e raltegravir nas crianças com idade de 2 a 6 anos infectadas com HIV. A análise foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e consequentemente sem aplicação de taxa de desconto e utilizando apenas custos como desfecho. A utilização de recursos avaliada considerou apenas o uso dos medicamentos comparados, desconsiderando custos médicos diretos com eventos adversos e acompanhamento do paciente por falta de informação na literatura comparando as duas abordagens terapêuticas comparadas. O resultado da análise mostra um custo médio anual incremental por paciente de R\$ 7.481,61. Uma análise de limiar de preço conclui que o custo unitário do comprimido de dolutegravir deveria diminuir de R\$ 6,20 para R\$ 1,63 para que a incorporação não apresente custos adicionais no SUS.

Para a análise do impacto orçamentário foi elaborada uma simulação da incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para o tratamento crianças vivendo com HIV com idade de 2 meses a 6 anos de vida, considerado

um horizonte temporal de 5 anos. Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano, estima-se que a incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para o tratamento dessa população resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 26.496.476,44 em 5 anos.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 07/2023, 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.

13. 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 do dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV no SUS. Para essa recomendação, os membros da Conitec consideraram as evidências de não-inferioridade apresentadas bem como a necessidade de saúde de uma população de difícil manejo terapêutico. Destacou-se que o presente pleito se trata da utilização de uma outra apresentação farmacêutica do dolutegravir, que está há bastante tempo no mercado brasileiro, sendo o dolutegravir 5 mg próprio para o tratamento da população pediátrica no SUS.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 14/2023 foi realizada entre os dias 19/04/2023 e 08/05/2023. Foram recebidas 6 contribuições, sendo 4 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial 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 na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1 Contribuições técnico científicas

Foram recebidas 4 contribuições de cunho técnico-científico, das quais 3 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. A única contribuição desfavorável apresentou posteriormente descrição favorável a incorporação como destaca-se na citação:

“Quaisquer meios que venham a melhorar as condições de saúde e a melhoria do quadro que se encontra o paciente, deve ser incorporado ao SUS. Precisamos garantir a máxima disponibilidade de forma gratuita ou integrante de plano nacional de acesso à medicamento por parte do SUS”. (Interessado no tema)

Todas as contribuições destacaram a importância do medicamento na melhoria na progressão do quadro do paciente além de abordar a questão de acesso e o impacto econômico que o medicamento traria ao SUS, como citado nos trechos a seguir:

“Medicamento importante para diminuir a progressão da doença, de custo financeiro elevado o que impossibilita para o paciente adquirir de forma particular”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“A Janssen concorda com a recomendação preliminar de incorporar ao SUS a tecnologia em questão, tendo em vista a melhora do seu perfil de toxicidade, a utilização em esquemas de resgate, o aumento subsequente da adesão ao tratamento e a estimativa de economia ao sistema de saúde”. (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

Perfil dos participantes

O perfil de participantes na consulta pública é composto por pessoas de ambos os sexos, com idade entre 38 e 45 anos e provenientes das regiões nordeste, sul e sudeste. A origem das contribuições foi como familiar, amigo ou cuidador de paciente, interessado no tema, empresa fabricante da tecnologia avaliada e profissional de saúde (tabela 5).

Tabela 5: Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas.

	n	%
Tipo de contribuição		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	25
Interessado no tema	1	25
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	25
Profissional de saúde	1	25
Cor		
Branco	2	50
Pardo	2	50
Faixa etária		
25 a 39 anos	1	50
40 a 59 anos	1	50
Sexo		
Feminino	2	50
Masculino	2	50
Região		
Nordeste	1	25
Sul	1	25
Sudeste	2	50
Total	4	100

Evidências científicas

Foram recebidas 2 contribuições referentes a evidências científicas, destacando-se a importância da incorporação desta tecnologia como demonstrado no arquivo anexado:

“(…) estudos recentes demonstram que a prevalência global de resistência aos inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo em adultos e crianças enfatiza a necessidade de acelerar a transição para os tratamentos à base de dolutegravir para resolutividade dos quadros de resistência”

Além disso, a mesma contribuição ressaltou a necessidade de considerar a logística de implementação do protocolo durante a transição de medicamentos como citado no trecho retirado do anexo:

“(…) 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”.

A outra contribuição apresentou argumentos referentes a outra tecnologia não abordada neste relatório.

Impacto Orçamentário

Uma única contribuição realizou comentários referentes a impacto orçamentário, porém estes eram referentes a outra tecnologia não abordada neste relatório.

14.2 Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas 2 contribuições de experiência ou opinião e ambas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Uma das contribuições ressaltou a importância do medicamento como descrito no trecho abaixo:

“A medicação é de grande importância para tratamento antirretrovirais, pela alta barreira genética, menor número de comprimidos e opção para falhas virológicas”. (Profissional de saúde)

A outra contribuição apresentou argumentos referentes a outra tecnologia não abordada neste relatório.

Perfil dos participantes

O perfil de participantes na consulta pública é composto por pessoas de ambos os sexos, ambos com 38 anos, profissionais da área da saúde e provenientes das regiões Centro-oeste e Nordeste. (tabela 6)

Tabela 6: Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições de opinião.

	n	%
Tipo de contribuição		
Profissional de saúde	2	100
Cor		
Branco	1	50
Pardo	1	50
Faixa etária		
25 a 39 anos	2	100
Sexo		
Feminino	1	50
Masculino	1	50
Região		
Centro-Oeste	1	50
Nordeste	1	50
Total	2	100

Experiência com a tecnologia

Ambas as contribuições relatam experiência com a tecnologia como profissional da área da saúde. Além disso foi relatada uma experiência com o darunavir 800 mg e a outra contribuição relatou experiência com todos os antiretrovirais fornecidos pelo SUS.

Ao abordar os pontos positivos e suas facilidades relatou-se melhor adesão e melhor barreira genética como descrito pelos trechos abaixo:

“Melhor adesão, pelo menos número de comprimidos e menos evento adverso. Compor esquemas sem tenofovir, com boa barreira genética”.

“Otimização da adesão a terapia farmacológica, alta barreira genética”.

Em relação aos pontos negativos e dificuldades relatou-se o fato de não haver disponibilidade de pílulas conjugadas e o fato de conjugar o tratamento com o ritonavir.

Experiência com outra tecnologia

Ambas as contribuições relatam experiência com outras tecnologias como profissional da área da saúde, uma delas com antirretrovirais de forma geral e a outra com todos aqueles que são disponibilizados pelo SUS.

Os pontos críticos abordados em ambas as contribuições passam pelo reconhecimento da importância destas tecnologias no tratamento do HIV, preocupação com a adesão ao tratamento bem como a redução da carga viral de pacientes detectáveis como descrito na pelo trecho abaixo:

“Redução significativa da carga viral de pacientes detectáveis, melhor adesão”.

“Não temos pílulas conjugadas e outras opções de inibidor de integrase, como bictegravir”.

14.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na Consulta Pública foram em sua maioria 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.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 31 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 827/2023.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 36, DE 3 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com HIV.

Ref.: 25000.032006/2022-91, 0034328663.

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 dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade com 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

17. REFERÊNCIAS

1. Guimarães, M. F., Lovero, K. L., de Avelar, J. G., Pires, L. L., de Oliveira, G., Cosme, E. M., de Moraes Salviato, C., de Oliveira, T., Cabrera, N. B., & Cardoso, C. (2019). Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 74, e318.
2. Brito, A. M., Sousa de J. L., Luna C. F., Dourado. I. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia antiretroviral no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006;40(Supl):18-22. Abr 2006.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da transmissão vertical de HIV, sífilis e Hepatites virais, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/pcdt-hiv>
4. Global health sector strategy on HIV: 2016-2021. Towards Ending AIDS. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico HIV/AIDS, 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
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>
7. Aldrovandi NHT and GM. Immunology of Pediatric HIV Infection. *Immunol Rev.* 2014;254(1):143–69.
8. Barlow-Mosha L, Musiime V, Davies MA, Prendergast AJ, Musoke P, Siberry G, et al. Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21552.
9. Azzoni L, Barbour R, Papasavvas E, Glencross DK, Stevens WS, Cotton MF, et al. Early ART Results in Greater Immune Reconstitution Benefits in HIV-Infected Infants: Working with Data Missingness in a Longitudinal Dataset. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145320.
10. Schomaker M, Valeriane Leroy TW, Karl-Gu' nter Technau, Lorna Renner, Ali Judd SS, Madeleine Amorissani-Folquet AN-J, Frank Tanser, François Eboua MLN, Cleophas Chimbetete, Clarisse Amani-Bosse JW, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol.* 2016;46(2):453–65.
11. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM, Nathoo K, Prendergast AJ WAATT. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29(5):609.
12. Nyakato, Patience et al. “Virologic response to efavirenz-based first-line antiretroviral therapy in children with previous exposure to antiretrovirals to prevent mother-to-child transmission.” *PloS one* vol. 15,5 e0233693. 29 May. 2020.
13. Pacheco ALO, Sabidó M, Monteiro WM, Andrade SD. Unsatisfactory long-term virological suppression in human immunodeficiency virus-infected children in the Amazonas State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Oct 21;53:e20200333.
14. Ragna S. Boerma, T. Sonia Boender, Anton P. Bussink, Job C. J. Calis, Silvia Bertagnolio, Tobias F. Rinke de Wit, Michael Boele van Hensbroek, Kim C.E. Sigaloff. Suboptimal Viral Suppression Rates Among HIV-Infected Children in Low- and

Middle-Income Countries: A Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 12, 15 December 2016, Pages 1645–1654.

15. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Progress towards the Start Free, Stay Free, AIDS Free targets: 2020 report. 2020.

16. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021

17. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. Alan R Lifson 1, Birgit Grund, Edward M Gardner, Richard Kaplan, Eileen Denning, Nicole Engen, Catherine L Carey, Fabian Chen, Sounkalo Dao, Eric Florence, Jesus Sanz, Sean Emery; INSIGHT START Study Group.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em crianças e adolescentes, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt_crianca_adolescentel_04_2019_web.pdf/view .

19. Townsend, Claire L et al. “Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review.” *Journal of the International AIDS Society* vol. 25,11 (2022). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9663860/>

20. HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>

21. Bula Tivicay PD® - GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1420587?numeroRegistro=101070351>.

22. ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

23. 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.

24. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, Lugemwa A, Cressey TR, Musoke P, Variava E, Cotton MF, Archary M, Puthanakit T, Behuhuma O, Kobbe R, Welch SB, Bwakura-Dangarembizi M, Amuge P, Kaudha E, Barlow-Mosha L, Makumbi S, Ramsagar N, Ngampiyaskul C, Musoro G, Atwine L, Liberty A, Musiime V, Bbuye D, Ahimbisibwe GM, Chalermpanmetagul S, Ali S, Sarfati T, Wynne B, Shakeshaft C, Colbers A, Klein N, Bernays S, Saïdi Y, Coelho A, Grosse T, Compagnucci A, Giaquinto C, Rojo P, Ford D, Gibb DM; ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.

25. Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, Gray KP, George K, Montañez N, Popson S, Buchanan AM, Bartlett M, Dayton D, Anthony P, Brothers C, Vavro C, Singh R, Koech L, Vhembo T, Mmbaga BT, Pinto JA, Dobbels EFM, Archary M, Chokephaibulkit K, Ounchanum P, Deville JG, Hazra R, Townley E, Wiznia A; IMPAACT P1093 team. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *Lancet HIV*. 2022 May;9(5):e332-e340.

26. Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, Sarfati T, Musoro G, Nanduudu A, Lugemwa A, Amuge P, Moore CL, Rojo P, Giaquinto C, Colbers A, Gibb DM, Ford D, Turkova A, Burger DM; ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir dosing for children with HIV weighing less than 20 kg: pharmacokinetic and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *Lancet HIV*. 2022 May;9(5):e341-e352.

27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee recommendation. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_tivicay_august_20_2014.pdf

28. Scottish Medicines Consortium. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=dolutegravir>

29. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=dolutegravir>

30. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em fevereiro de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

31. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

32. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

33. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2023. Disponível em: www.fda.gov.

34. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV de 2 meses a 6 anos de idade

Janeiro de 2023

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O dolutegravir de 5 mg é eficaz e seguro para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3kg?

População-alvo: crianças infectadas com HIV de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

Tecnologia: Dolutegravir 5 mg.

Comparador: Terapia antirretroviral convencional.

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase e Biblioteca Virtual de Saúde em 11/08/2022. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 454 referências. Destas, 109 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 345 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 18 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, três estudos foram selecionados e avaliados com relação a qualidade metodológica.

Síntese das evidências: Apenas três estudos contribuíram para a síntese de evidências. No desfecho de eficácia medido pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica [número de cópias de RNA do HIV/ml, alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³)] foi demonstrada a não inferioridade do uso de dolutegravir em ambas as linhas de tratamento, apresentando significância estatística na primeira linha de tratamento (diferença -12,5%, IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003) e sem significância estatística quando usado como segunda linha de tratamento (diferença -4,6%, IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22). Todos os estudos relataram eventos adversos de grau 3 ou superior, entretanto, o comitê de revisão de desfechos considerou que nenhum dos EA estava relacionado à exposição ao dolutegravir. Houve também descontinuação devido a preocupações sobre a adesão à medicação (semanas 24 e 40), e devido à retirada do consentimento. Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia antirretroviral.

Qualidade da evidência (GRADE):

Eficácia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Segurança	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

2. CONTEXTO

2.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia/efetividade e segurança do dolutegravir 5 mg para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças de 2 meses a 6 anos e peso maior ou igual a 3 kg, visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (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. Contudo, com acesso à prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados eficazes, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica de saúde gerenciável. A doença pode ser controlada por uma combinação de medicamentos antirretrovirais (ARV). A terapia antirretroviral (TARV) atualmente disponível suprime a replicação viral e permite que a recuperação do sistema imunológico de pessoas que vivem com HIV fortaleça e recupere a capacidade de combater infecções oportunistas e alguns tipos de câncer (1).

Desde 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda Tratar Todos: que todas as pessoas vivendo com HIV recebam TARV ao longo da vida, incluindo crianças, adolescentes, adultos, mulheres grávidas e lactantes, independentemente do estado clínico ou da contagem de células CD4 (2).

Mundialmente, no ano de 2021, 28,7 milhões de pessoas vivendo com HIV receberam TARV, o que correspondeu a cobertura global de 75% (66–85%). Entretanto, é necessário ampliar o tratamento, principalmente para crianças e adolescentes. Apenas 52% (42–65%) das crianças (0–14 anos) receberam TARV no final de 2021 (3).

A forma mais comum de transmissão do HIV em crianças é a transmissão vertical no período intraútero (35%) e durante o parto (65%). O aleitamento materno corresponde a outra forma de transmissão e no Brasil está contraindicado para crianças que nasceram de mães vivendo com HIV (4,5,6).

Diferentemente da história natural da infecção pelo HIV em adultos, em que a progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) pode levar décadas (7), crianças com idade inferior a 5 anos apresentam maior risco de progressão para AIDS e óbito, independente da contagem de linfócitos CD4 e da viremia plasmática (8). O início rápido da TARV em crianças vivendo com HIV (CVHIV) está associado a diversos benefícios que incluem supressão virológica, melhora dos padrões imunológicos, menor morbimortalidade, prevenção da progressão para imunodeficiência avançada, além dos efeitos no desenvolvimento puberal (9,10,11,12).

Apesar da evolução dos ARV para o tratamento em adultos, as opções para crianças ainda são limitadas. Essa população apresenta particularidades em relação ao tratamento: a carência de ARV nas formulações de solução oral, a

palatabilidade dos ARV, alterações farmacocinéticas e metabólicas associadas à infância, exposição prévia a ARV maternos, que podem induzir resistência pré-tratamento, além da dificuldade na adesão ao tratamento, principalmente em adolescentes (13,14,15). Todos esses fatores contribuem e tornam o tratamento um desafio nesse grupo (16).

3. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: O dolutegravir sódico de 5 mg é eficaz e seguro para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças de 2 meses a 6 anos e peso maior ou igual a 3 kg?

Quadro 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Crianças infectadas com HIV de 2 meses a 6 anos e peso maior ou igual a 3 kg
Intervenção	Dolutegravir sódico 5 mg
Comparador	Terapia antirretroviral convencional
Desfechos	Eficácia (medida a partir de falha clínica ou virológica) e segurança (eventos adversos)
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados controlados e não controlados

3.1 População

A população alvo foi constituída por crianças portadoras de HIV de 2 meses a 6 anos e peso maior ou igual a 3 kg.

3.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o dolutegravir sódico na dosagem de 5 mg (Tivicay PD®). O dolutegravir é um inibidor da integrase de segunda geração, com alta barreira genética e potência, indicado em combinação com outros agentes ARV para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos (virgens de tratamento ou com experiência) e em pacientes pediátricos (virgens de tratamento ou com experiência, exceto para inibidores de integrase) com idade mínima de 2 meses e peso mínimo de 3 kg. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com data de 19/07/2021, para uso oral adulto e pediátrico, na apresentação de comprimido para suspensão de 5 mg em cartuchos com 60 comprimidos (embalagem com copo e seringa dosadores). A OMS recomenda o uso do dolutegravir como terceiro antirretroviral para crianças desde 2018 (1).

3.3 Comparador

Para comparador foi considerada a terapia antirretroviral convencional ou padrão, um inibidor da transcriptase reversa (ITR) não nucleosídeo, um inibidor de protease (IP) com reforço ou inibidor da integrase (II) não dolutegravir; ou a terapia antirretroviral composta por 2 inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN).

3.4 Desfechos

O desfecho de eficácia avaliado foi a proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurado pelo número de cópias de RNA do HIV/ml, além da alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³). Os desfechos de segurança avaliados foram os eventos adversos (EA) graves, EA de grau 3 ou superior, e EA que levam a mudança da terapia antirretroviral ou morte.

3.5 Tipos de estudo

Foram priorizadas revisões sistemáticas com ou sem metanálise de ensaios clínicos randomizados ou de estudos observacionais. Também foram aceitos ensaios clínicos randomizados, não randomizados, controlados e não controlados.

4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

4.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram conduzidas buscas nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier) e Biblioteca Virtual de Saúde até 11 de agosto de 2022. Também foram conduzidas buscas em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. 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 no Quadro 2. Não foram utilizados limites de idioma ou 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)	("HIV Integrase Inhibitors"[Mesh] OR "Integrase Inhibitors, HIV" OR "Inhibitors, HIV Integrase" OR "dolutegravir" [Supplementary Concept] OR "dolutegravir sodium" OR "S-GSK1349572" OR "GSK-1349572" OR "Tivicay") AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Infant"[Mesh] OR "Infants" OR "Infant"[Mesh] OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates")	103
EMBASE	#1 'dolutegravir'/exp OR 'tivicay pd'/exp OR 'abacavir plus dolutegravir plus lamivudine'/exp #2 'child'/exp #3 #1 AND #2 #4 'Human immunodeficiency virus'/exp #5 #3 AND #4 #6 'therapy'/exp OR 'treatment outcome'/exp #7 #5 AND #6	93
The Cochrane Library	#1 ("HIV Integrase Inhibitors" OR "Integrase Inhibitors, HIV" OR "Inhibitors, HIV Integrase" OR "dolutegravir" OR "dolutegravir sodium" OR "S-GSK1349572" OR "GSK-1349572" OR "Tivicay") #2 ("Child" OR "Child, Preschool" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Infant" OR "Infants" OR "Infant" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates") #3 #1 AND #2	83
Biblioteca Virtual em Saúde	("hiv integrase inhibitors" OR "integrase inhibitors, hiv" OR "inhibitors, hiv integrase" OR "dolutegravir" OR "dolutegravir sodium" OR "s-gsk1349572" OR "gsk-1349572" OR "tivicay") AND ("child" OR "child, preschool" OR "preschool child" OR "children, preschool" OR "preschool children" OR "infant" OR "infants" OR "infants, newborn" OR "newborn infant" OR "newborn infants" OR "newborns" OR "newborn" OR "neonate" OR "neonates")	175
TOTAL		454

4.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

- 1) **Crítérios de inclusão:** população de crianças no mínimo 2 meses de idade independente do sexo, que recebeu dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo para HIV para controle ou redução do impacto da doença.
- 2) **Crítérios de exclusão:** estudos transversais, relatos e séries de casos, relatórios e revisões narrativas. Estudos relacionados ao diagnóstico, prognóstico, fatores de risco. Estudos *in vitro* e em animais. Outras intervenções diferentes à de interesse.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou com um terceiro pesquisador. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados com o auxílio dos *softwares* EndNote e Rayyan. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para a leitura dos textos na íntegra. Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 454 referências, sendo excluídas 109 duplicatas. Foram triadas

345 referências a partir da leitura de títulos e resumos, das quais foram selecionadas 18 para leitura do texto completo. Foram excluídas 15 referências que não atenderam aos critérios de seleção (Quadro 3). Por fim, três estudos (17,18,19) foram selecionados. O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na figura 1.

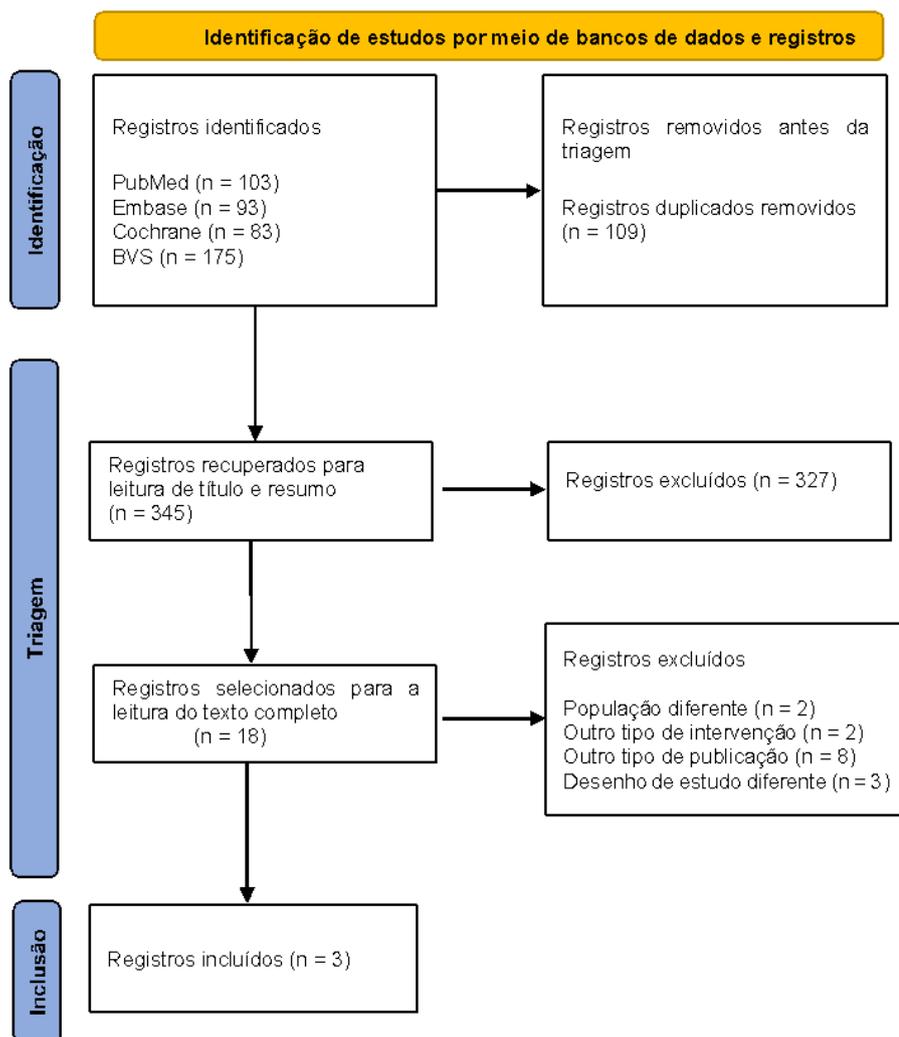


Figura 1. Fluxograma para revisão sistemática. (Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021) (20).

Quadro 3. Estudos excluídos após leitura completa (n=15) e motivos da exclusão.

N°	Título	Ano	Revista	Autores	Motivo da exclusão
1	Multicentre analysis of second-line antiretroviral treatment in HIV-infected children: adolescents at high risk of failure	2017	J Int AIDS Soc	Boerma e colaboradores	Diferente intervenção
2	Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial	2020	Lancet HIV	Bollen e colaboradores	Diferente população
3	Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected african children weighing >25 kg after switching to 50 mg film-coated dolutegravir tablets in the odyssey trial	2020	European journal of hospital pharmacy	Bollen e colaboradores	Tipo de publicação
4	IMPAACT 2019: PK & SAFETY of DISPERSIBLE ABC/DTG/3TC in CHILDREN with HIV 6 to <14 KG	2022	Topics in Antiviral Medicine	Brooks e colaboradores	Tipo de publicação
5	ODYSSEY: Once daily Dolutegravir in Young people vs Standard therapy	2014		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921	Tipo de publicação
6	ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing	2021	BMC Infect Dis	Moore e colaboradores	Desenho do estudo
7	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children with HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	2014		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127	Tipo de publicação
8	Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV	2021	N Engl J Med	Paton e colaboradores	Diferente população
9	Optimisation of antiretroviral therapy in HIV infected children under 3 years of age	2014	Cochrane Database of Systematic Reviews	Penazzato e colaboradores	Diferente intervenção
10	PK and 4-week outcomes of dolutegravir dispersible tablets in HIV-infected children	2019	Topics in Antiviral Medicine	Ruel e colaboradores	Tipo de publicação
11	Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old	2017	Topics in Antiviral Medicine	Ruel e colaboradores	Tipo de publicação
12	Development of Dolutegravir Single-entity and Fixed-dose Combination Formulations for Children	2022	Pediatr Infect Dis J	Singh e colaboradores	Desenho do estudo
13	Plasma exposure-viral load response analysis for dolutegravir in children with HIV-1: Results from IMPAACT P1093	2020	Journal of the International AIDS Society	Singh e colaboradores	Tipo de publicação
14	Dolutegravir-based art is superior to NNRTI/PI-based art in children and adolescents	2021	Topics in antiviral medicine	Turkova, A.	Tipo de publicação
15	Pharmacokinetics of dolutegravir 5 mg dispersible tablets in children weighing 6 to <20 kg dosed using WHO weight bands	2019	Journal of the International AIDS Society	Waalewijn e colaboradores	Desenho do estudo

4.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

As descrições sumárias dos estudos incluídos encontram-se no Quadro 4.

Turkova e cols, 2021 (17) apresentaram resultados do ECR ODYSSEY (NCT02259127) um estudo aberto, randomizado e de não inferioridade que avalia a eficácia e segurança da TARV baseada em DTG em 707 crianças infectadas pelo HIV <18 anos iniciando TARV de primeira linha (ODYSSEY A) ou mudando para TARV de segunda linha (ODYSSEY B).

Waalewijn e cols, 2022 (19) apresentaram dois subestudos: farmacocinético e de perfil de segurança aninhados no ECR ODYSSEY que avaliou 71 participantes para o desfecho de segurança, divididos em dois grupos segundo o peso, um grupo de 3 kg a < 14 kg que recebeu DTG em comprimido dispersível e o grupo de 14 kg a < 20 kg que recebeu inicialmente DTG em comprimido revestido por película e depois DTG em comprimido dispersível.

Ruel e cols, 2022 (18) apresentaram resultados do ECR IMPAACT P1093 (NCT01302847) estudo multicêntrico, aberto e não comparativo que avaliou a segurança da administração de DTG em comprimidos dispersíveis de 5 mg em 73 participantes entre 4 meses e 6 anos de idade, com infecção confirmada pelo HIV-1 e peso menor de 3 kg.

Podemos apontar como limitações do estudo de Turkova e cols, 2021 (17) que os resultados de eficácia e segurança apresentados são referidos a uma coorte de participantes com intervalo de idade mais ampla do que a população elegível desse PTC (4 semanas até os 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg), entretanto, os autores mencionam resultados para uma coorte de crianças com peso < a 14 kg e > ou igual a 3 kg, ainda não disponíveis para publicação.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos no PTC.

Autor/ Ano	Delineamento do estudo	Local	N° de participantes	População	Intervenção/ Comparador	Dosagem/ frequência/ duração
Turkova et al, 2021 (17)	ECR multicêntrico, aberto, não inferioridade (ODYSSEY NCT02259127) Fase III	Uganda, Zimbábue, África do Sul, Tailândia e Europa	<p>707 participantes</p> <p>Coorte ODYSSEY A (n=311) Intervenção: 154 pacientes Comparador: 157 pacientes</p> <p>Coorte ODYSSEY B (n=396) Intervenção: 196 pacientes Comparador: 200 pacientes</p>	<p>Crianças e adolescentes com infecção confirmada pelo HIV-1; que estavam iniciando TARV de 1ª. linha (ODYSSEY A) ou mudando para TARV de 2ª. linha após falha no tratamento (ODYSSEY B)</p> <p>Idade inferior a 18 anos e peso maior ou igual a 14kg</p> <p>49% sexo feminino</p>	<p>ODYSSEY A TARV de 1ª linha Intervenção: Terapia padrão* ou 2 ITRN + DTG Comparador: Terapia padrão* ou 2 ITRN + Efavirenz</p> <p>ODYSSEY B TARV de 2ª linha Intervenção: DTG, após falha 1ª. linha tratamento Comparador: 3º TAR: IP com <i>booster</i> 72% lopinavir e <i>booster</i>, 24% atazanavir e <i>booster</i>, 1% darunavir e <i>booster</i></p> <p>(* ITRNN, IP com reforço ou II não DTG)</p>	Até semana 96 (2anos)
Ruel et al, 2022 (18)	ECR multicêntrico, aberto e não comparativo (IMPAACT P1093/ NCT01302847) Fase I/II	9 países da África, Ásia, América do Norte e América do Sul	<p>73 participantes</p> <p>≥4 semanas a <6 meses (n=25)</p> <p>≥6 meses a <2 anos (n=22)</p> <p>≥2 anos a <6 anos (n=26)</p>	<p>Crianças com infecção confirmada pelo HIV-1; pesar pelo menos 3 kg e ter RNA do HIV-1 superior a 1.000 cópias por mL</p> <p>48% sexo feminino</p>	<p>Dolutegravir (CD) de 5 mg</p> <p>≥4 semanas a <6 meses: 2 doses 3 kg a <6 kg (5 mg) 6 kg a <10 kg (10 mg)</p> <p>≥6 meses a <6 anos: 4 doses 3 kg a <6 kg (10 mg) 6 kg a <10 kg (15 mg) 10 kg a <14 kg (20 mg) 14 kg a <20 kg (25 mg)</p>	Estágio 1 (farmacocinética e segurança): até 1 mês; Estágio 2 (segurança / inclusão somente de participantes que receberam CD): até 48 semanas

<p>Waalewijn, et al, 2022 (19)</p>	<p>Subestudos farmacocinético e de perfil de segurança aninhado no ECR multicêntrico, aberto, não inferioridade (ODYSSEY NCT02259127) Fase II</p>	<p>Uganda, Zimbábue, África do Sul</p>	<p>71 participantes para avaliação de segurança</p> <p>1° Subestudo, n=31 14 kg a < 20 kg DTG (CRP, CD)</p> <p>2° Subestudo, n=41 3 kg a < 14 kg DTG (CD)</p>	<p>Crianças com infecção confirmada pelo HIV-1; que estavam iniciando TARV de 1ª. ou 2ª. linha de tratamento (ODYSSEY)</p> <p>Crianças de 3 kg a <20 kg e idade entre 3 meses e 11 anos</p>	<p>Dolutegravir (CD) de 5 mg</p> <p>Crianças < 6 meses 3 kg a <6 kg (5 mg) Crianças ≥ 6 meses 3 kg a <6 kg (10 mg)</p> <p>6 kg a <10 kg (15 mg) 10 kg a <14 kg (20 mg) 14 kg a < 20 kg (25 mg CRP no início ou CD (cinco comprimidos de 5 mg 1 vez por dia) posteriormente no ensaio)</p>	<p>Crianças nos subestudos farmacocinéticos visitaram a clínica em 0, 2, 4 e 12 semanas e, em seguida, uma vez a cada 12 semanas após o início do dolutegravir ou mudança de CRP para CD</p>
------------------------------------	---	--	---	--	---	--

Legenda: DTG=Dolutegravir; ITRN=Inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos; ITRNN=Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos; IP=inibidor de protease; II=inibidores da integrase;

EA=eventos adversos. CRP=Comprimido revestido por película, CD=Comprimido dispersível

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

5.1 Análise da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos (Fase II, III) e subestudos incluídos, foi utilizada a ferramenta desenvolvida pela Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) (21). Este instrumento foi desenvolvido para documentar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados. A ferramenta consiste em uma avaliação crítica de 5 domínios com opções de avaliação de "Baixo risco", "Algumas preocupações" e "Alto risco" de viés. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores, seguida de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

O estudo de Ruel e cols, 2022 (18) foi classificado com alto risco de viés para ambos os desfechos avaliados de eficácia e segurança devido à ausência de randomização e cegamento, tanto na alocação quanto no monitoramento de dados. O estudo de Turkova e cols, 2021 (17) apresentou baixo risco de viés para o desfecho de eficácia, mas alto risco para a avaliação de eventos adversos devido à perda de seguimento diferenciada entre os grupos comparados no ECR para esse desfecho. O estudo de Waalewijn e cols, 2022 (19) também apresentou alto risco de viés, atribuído a algumas preocupações com o cegamento e aos desvios das intervenções pretendidas, considerando que nesse subestudo os grupos foram expostos a duas formulações diferentes da intervenção. Os resultados da avaliação da qualidade são apresentados na figura 2.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Ruel et al, 2022	Comprimidos dispersíveis de dolutegravir	NA	Toxicidade (EA grau igual ou maior a 3, suspensão do tratamento por EA relacionado ou morte)	-	-	+	!	+	-
Ruel et al, 2022	Comprimidos dispersíveis de dolutegravir	NA	Eficácia clínica (RNA do HIV-1 < 400 cópias por mL, % de RNA do HIV-1 < de 50 cópias por mL e alteração da linha de base no N ^o e % de células CD4)	-	!	+	!	+	-
Turkova et al, 2021	Terapia complementar (1a. Linha)	Tratamento padrão	Eficácia clínica (RNA do HIV-1 < 400 cópias por mL, % de RNA do HIV-1 < de 50 cópias por mL e alteração da linha de base no N ^o e % de células CD4)	+	+	+	+	+	+
Turkova et al, 2021	Terapia Substitutiva (2a. linha)	Tratamento padrão	Eficácia clínica (RNA do HIV-1 < 400 cópias por mL, % de RNA do HIV-1 < de 50 cópias por mL e alteração da linha de base no N ^o e % de células CD4)	+	+	+	+	+	+
Turvova et al; 2021	Comprimidos dispersíveis de dolutegravir e comprimidos revestido por película	NA	EA graves, EA igual ou maior grau 3, EA que levaram a mudança da ART.	+	+	-	+	+	-
Waalewijn et al, 2022	Comprimidos dispersíveis de dolutegravir e comprimidos revestido por película	NA	EA graves, EA igual ou maior grau 3, EA que levaram a mudança da ART.	+	!	-	+	+	-

	Baixo risco	D1	Processo de randomização
	Algumas preocupações	D2	Desvios das intervenções pretendidas
	Alto risco	D3	Dados de resultados ausentes
		D4	Medição do resultado
		D5	Seleção do resultado relatado

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0 (21).

6. SÍNTESE DOS RESULTADOS

DESFECHOS DE EFICÁCIA:

1. Proporção de pacientes em falha clínica ou virológica

O desfecho de eficácia avaliado foi a proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurado pelo número de cópias de RNA do HIV/ml, além da alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% , células/mm³).

No estudo de Turkova et al, 2021 (17) quando usado o DTG como primeira linha de tratamento, os resultados de eficácia mostraram 15 (10%) falhas ao tratamento no grupo DTG versus 34 (22%) no grupo comparador [diferença -12,5%, IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003], mantendo a margem de não inferioridade. No grupo DTG: nenhuma mutação importante. No grupo comparador: 18 participantes (62%) com mutações de resistência aos ITRN, 93% (27 participantes) com mutações para ITR não nucleosídeos e nenhuma mutação para inibidores de protease, grande parte das mutações eram novas.

No mesmo estudo (17), o DTG como segunda linha de tratamento apresentou o resultado de 32 (16%) falhas ao tratamento no grupo DTG versus 41 (21%) no grupo comparador [diferença -4,6%, IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22], mantendo a margem de não inferioridade, mas sem significância estatística. Pelo menos uma mutação, em 23 (79%) e 40 (90%) nos grupos do DTG e comparador, respectivamente. Mutações emergentes foram avaliadas, no grupo do DTG 4 participantes apresentaram mutação principal relacionada aos inibidores da integrase versus 6 participantes no grupo comparador (3 ITRN, 2 ITRNN e 2 IP).

No estudo de Ruel et al, 2022 (18) foram apresentados dados de eficácia na semana 24 para 70 participantes, dos quais 60 (85,7%; IC 95% 75,0-92,9) alcançaram sucesso virológico com base no RNA do HIV-1 no plasma de menos de 400 cópias por mL alvo e 36 (51,4%; IC 95% 39,2-63,6) alcançaram concentração de RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias por mL. Na semana 48, os dados do RNA do HIV-1 estavam disponíveis para 68 participantes, dos quais 62 (91,2%; IC 95% 81,8-96,7) alcançaram sucesso virológico com base no RNA do HIV-1 no plasma de menos de 400 cópias por mL alvo e 46 (67,6%; IC 95% 55,2-78,5) alcançaram RNA de HIV-1 no plasma de menos de 50 cópias por mL. Ao final de 48 semanas, as contagens de CD4 (%) recuperaram uma média de 243 células por mm³ (8,9% pontos). Trata-se de um estudo aberto, de braço único, não comparativo.

DESFECHOS DE SEGURANÇA:

2. Eventos adversos

Os desfechos de segurança avaliados foram os eventos adversos (EA) graves, EA de grau 3 ou superior, e EA que levam a mudança da terapia antirretroviral ou morte.

Turkova et al, 2021 (17) apresentaram resultados de EA graves em 75 participantes (35 DTG e 40 no grupo comparador), $p = 0,53$. EA de grau 3 ou superior em 159 participantes (73 DTG e 86 no grupo comparador), $p = 0,24$. EA que levaram a modificação da terapia antirretroviral foram 22 (5 DTG e 17 no grupo comparador), $p = 0,01$. Um total de 35 participantes no grupo dolutegravir e 40 no grupo de tratamento padrão tiveram pelo menos um evento adverso grave ($P = 0,53$), e 73 e 86, respectivamente, tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou superior ($P = 0,24$).

No estudo para avaliação de segurança de Ruel et al, 2022 (18) no geral, 38 (52%) participantes tiveram um EA grau maior ou igual a 3; 12 (16%) tiveram um EA clínico grau maior ou igual a 3 e 29 (40%) tiveram um EA laboratorial maior ou igual a 3. Os EA relatados com mais frequência envolveram infecções (pneumonia). Um participante teve um EA clínico de grau 4 e um participante teve um EA clínico de grau 5 (óbito). 19 participantes tiveram EA laboratoriais de grau 3 e 10 participantes tiveram EA laboratoriais de grau 4, sendo o mais frequente a diminuição da contagem de neutrófilos. Não houve EA laboratoriais de grau 5.

Entre os 73 participantes que receberam a dose proposta de CD, cinco tiveram descontinuações precoces. Um morreu na semana 8 (gastroenterite, autores informam não estar relacionada ao dolutegravir) e um desistiu por recomendação médica na semana 12, devido a outras comorbidades que complicaram a participação no protocolo. Dois participantes descontinuaram devido a preocupações sobre a adesão à medicação (semanas 24 e 40), e um devido à retirada do consentimento (mudança de endereço da família na semana 24) (18).

No estudo de Waalewijn et al, 2022 (19) que avaliou perfil de segurança, 19 (27%) de 71 crianças tiveram 29 eventos adversos notáveis de grau 3 ou superior. No geral, 11 (15%) de 71 crianças tiveram 13 eventos adversos graves, incluindo duas mortes. Principalmente, os eventos adversos de grau 3 ou superior foram devidos a doenças infecciosas (15 [52%] de 29 eventos) ou anormalidades laboratoriais assintomáticas (oito [28%]). Uma criança descontinuou o dolutegravir devido a concentrações elevadas de enzimas hepáticas, posteriormente atribuíveis à infecção pelo vírus da hepatite A. Nenhum outro evento resultou em modificação da terapia antirretroviral.

Duas crianças na faixa de peso de 3 kg a menos de 6 kg morreram; a causa da morte foi Kwashiorkor 1 semana após a aleatorização numa criança com mais de 6 meses a receber comprimidos dispersíveis de 10 mg e um acidente traumático às 18 semanas numa criança com menos de 6 meses e a receber uma dose não-protocolo de 10 mg dispersível comprimidos duas vezes por dia com rifampicina. Os médicos relatores e o comitê de revisão de desfechos consideraram que nenhum dos eventos adversos de grau 3 ou superior estava relacionado à exposição ao dolutegravir (19).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para os desfechos de eficácia e segurança foram avaliadas por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (22).

A eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurada pelo número de cópias de RNA do HIV/mL, da alteração na contagem e na proporção de CD4 e da razão CD4/CD8 da linha de base (%).

células/mm³), pelos resultados de dois estudos (17,18), e sendo considerada como de alta qualidade. A segurança foi avaliada pela aparição de EA graves, EA grau ≥ 3 e EA que levaram a mudança da TAR ou óbito, sendo considerados os 3 estudos (17,18,19). A certeza da evidência foi considerada como moderada (Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Pergunta: O dolutegravir de 5 mg é eficaz e seguro para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças a partir de 4 semanas até os 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3kg?

Avaliação da Qualidade							Resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eficácia^a									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Proporção de pacientes em falha clínica ou virológica: Dolutegravir em 1ª linha: -12,5% (IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003). Dolutegravir em 2ª linha: -4,6%, (IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança^c									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	Participantes do grupo dolutegravir nos 3 EC apresentaram menor proporção de EA graus ≥ 3 em comparação aos participantes do grupo comparador. Os comitês de revisão de desfechos dos EC não consideraram os EA relacionados ao uso de dolutegravir. Houve descontinuação por preocupação com a adesão e devido à retirada do consentimento. Segundo o comitê de revisão de desfechos, os óbitos registrados não estavam relacionados ao uso da terapia TAR.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança

Explicações:

- Eficácia foi avaliada pela proporção de pacientes em falha clínica ou virológica, mensurado pelo número de cópias de RNA do HIV/ml, além da alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (% células/mm³). Os estudos utilizados para avaliação de eficácia foram Turkova et al, 2021 e Ruel et al, 2022.
- No estudo de Turkova et al, 2021 a população avaliada tinha idade de ≥4 semanas a <18 anos.
- Segurança foi considerada como eventos adversos (EA) graves, EA de grau 3 ou superior, e EA que levam a mudança da terapia antirretroviral (TAR) ou morte. Os estudos utilizados para avaliação de segurança foram Turkova et al, 2021, Ruel et al, 2022 e Waalewijn et al, 2022.
- Pela avaliação do risco de viés (RoB 2.0) nos 3 estudos avaliados o desfecho de segurança foi considerado como alto.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo vírus HIV constitui um importante problema de saúde pública global. Apesar de não ter cura, o acesso à prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados eficazes, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica de saúde gerenciável. A terapia antirretroviral (TARV) atualmente disponível suprime a replicação viral e permite que a recuperação do sistema imunológico de pessoas que vivem com HIV fortaleça e recupere a capacidade de combater infecções oportunistas e alguns tipos de câncer. A OMS recomenda tratar todas as pessoas vivendo com HIV ao longo da vida, incluindo crianças, adolescentes, adultos, mulheres grávidas e lactantes, independentemente do estado clínico ou da contagem de células CD4.

Apesar da evolução dos ARV para o tratamento em adultos, as opções para crianças ainda são limitadas. Até recentemente, a dosagem recomendada para crianças menores de 12 anos com peso inferior a 40 kg era complexa, exigia diferentes formulações pediátricas dentro de algumas faixas de peso e não havia alinhamento para a dosagem recomendada entre o FDA e a EMA para crianças com peso de 15 kg a menos de 30 kg. Dados de coortes da vida real em crianças menores, com idades entre 5 anos e menores de 12 anos, usando doses de dolutegravir de 20 mg, 25 mg ou 35 mg são escassos (23).

Nesse PTC foram incluídos três estudos, com 707 participantes no ECR que avaliou a eficácia do DTG como primeira e segunda linha de tratamento. O uso de comprimidos dispersíveis de dolutegravir 5 mg pode ser considerado virologicamente não inferior (número de cópias de RNA do HIV/ml, alteração na contagem e porcentagem de CD4 e razão CD4/CD8 da linha de base (%), células/mm³), pois apresentou significância estatística entre os grupos comparados, favorável ao uso do dolutegravir como primeira linha de tratamento (diferença -12,5%, IC 95% -20,6 a -4,1%; p = 0,003), e sem significância estatística quando usado como segunda linha de tratamento (diferença -4,6%, IC 95% -11,8 a 2,8%; p = 0,22). De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência foi considerada alta.

Uma limitação do estudo para o objetivo desse PTC é que os resultados de eficácia e segurança apresentados são referidos a uma coorte de participantes com uma faixa etária mais ampla (idade inferior a 18 anos e peso maior ou igual a 14kg) do que a população elegível desse PTC (4 semanas até os 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg), entretanto, os autores mencionam resultados para uma coorte de crianças com peso < a 14 kg e > ou igual a 3 kg, ainda não disponíveis para publicação. O ECR (NCT02259127) ainda em andamento, estima a completude da coleta de dados em maio de 2023.

Todos os estudos relataram eventos adversos de grau 3 ou superior, entretanto, o comitê de revisão de desfechos considerou que nenhum dos EA estava relacionado à exposição ao dolutegravir. O uso de comprimidos dispersíveis de dolutegravir 5 mg foi considerada segura e bem tolerada como tratamento de primeira ou segunda linha para crianças menores de 6 anos com HIV-1 nos estudos incluídos. Entretanto, na avaliação utilizando o sistema GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de segurança foi considerada moderada.

Concluimos que os estudos mostraram não inferioridade no uso de dolutegravir comprimidos dispersíveis 5 mg como primeira ou segunda linha de tratamento na terapia ARV, em termos de eficácia, embora baseados em apenas dois

ensaios multicêntricos, sendo um deles um estudo de não inferioridade. Os resultados de eficácia ainda devem ser confirmados para a população elegível de crianças infectadas com HIV a partir de 4 semanas até os 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg que integram o ECR pivotal.

9. REFERÊNCIAS

1. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Global health sector strategy on HIV: 2016-2021. Towards Ending AIDS. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. World Health Organization. HIV. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
4. Guimarães, M. F., Lovero, K. L., de Avelar, J. G., Pires, L. L., de Oliveira, G., Cosme, E. M., de Moraes Salviato, C., de Oliveira, T., Cabrera, N. B., & Cardoso, C.(2019). Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 74, e318.
5. Brito, A. M., Sousa de. J. L., Luna C. F., Dourado. I. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia antiretroviral no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006;40(Supl):18-22. Abr 2006.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da transmissão vertical de HIV, sífilis e Hepatites virais, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/pcdt-hiv>
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>
8. Aldrovandi NHT and GM. Immunology of Pediatric HIV Infection. *Immunol Rev.* 2014;254(1):143–69.
9. Barlow-Mosha L, Musiime V, Davies MA, Prendergast AJ, Musoke P, Siberry G, et al. Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21552.
10. Azzoni L, Barbour R, Pappasavas E, Glencross DK, Stevens WS, Cotton MF, et al. Early ART Results in Greater Immune Reconstitution Benefits in HIV-Infected Infants: Working with Data Missingness in a Longitudinal Dataset. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145320.
11. Schomaker M, Valerieane Leroy TW, Karl-Günter Technau, Lorna Renner, Ali Judd SS, Madeleine Amorissani-Folquet AN-J, Frank Tanser, François Eboua MLN, Cleophas Chimbetete, Clarisse Amani-Bosse JW, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol.* 2016;46(2):453–65.
12. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM, Nathoo K, Prendergast AJ WAATT. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29(5):609.
13. Nyakato, Patience et al. “Virologic response to efavirenz-based first-line antiretroviral therapy in children with previous exposure to antiretrovirals to prevent mother-to-child transmission.” *PloS one* vol. 15,5 e0233693. 29 May. 2020.

14. Pacheco ALO, Sabidó M, Monteiro WM, Andrade SD. Unsatisfactory long-term virological suppression in human immunodeficiency virus-infected children in the Amazonas State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Oct 21;53:e20200333.
15. Ragna S, Boerma, T, Sonia Boender, Anton P, Bussink, Job C. J. Calis, Silvia Bertagnolio, Tobias F. Rinke de Wit, Michael Boele van Hensbroek, Kim C.E. Sigaloff. Suboptimal Viral Suppression Rates Among HIV-Infected Children in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 12, 15 December 2016, Pages 1645–1654.
16. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Progress towards the Start Free, Stay Free, AIDS Free targets: 2020 report. 2020.
17. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, Lugemwa A, Cressey TR, Musoke P, Variava E, Cotton MF, Archary M, Puthanakit T, Behuhuma O, Kobbe R, Welch SB, Bwakura-Dangarembizi M, Amuge P, Kaudha E, Barlow-Mosha L, Makumbi S, Ramsagar N, Ngampiyaskul C, Musoro G, Atwine L, Liberty A, Musiime V, Bbuye D, Ahimbisibwe GM, Chalermpanmetagul S, Ali S, Sarfati T, Wynne B, Shakeshaft C, Colbers A, Klein N, Bernays S, Saïdi Y, Coelho A, Grossele T, Compagnucci A, Giaquinto C, Rojo P, Ford D, Gibb DM; ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.
18. Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, Gray KP, George K, Montañez N, Popson S, Buchanan AM, Bartlett M, Dayton D, Anthony P, Brothers C, Vavro C, Singh R, Koech L, Vhembo T, Mmbaga BT, Pinto JA, Dobbels EFM, Archary M, Chokephaibulkit K, Ounchanum P, Deville JG, Hazra R, Townley E, Wiznia A; IMPAACT P1093 team. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *Lancet HIV.* 2022 May;9(5):e332-e340.
19. Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, Sarfati T, Musoro G, Nanduudu A, Lugemwa A, Amuge P, Moore CL, Rojo P, Giaquinto C, Colbers A, Gibb DM, Ford D, Turkova A, Burger DM; ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir dosing for children with HIV weighing less than 20 kg: pharmacokinetic and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *Lancet HIV.* 2022 May;9(5):e341-e352.
20. 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.
21. Sterne, J. A., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... & Higgins, J. P. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, 366.
22. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.
23. Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, Parker A, Musoro G, Nanduudu A, Lugemwa A, Amuge P, Hakim JG, Rojo P, Giaquinto C, Colbers A, Gibb DM, Ford D, Turkova A, Burger DM; ODYSSEY trial team. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *Lancet HIV.* 2020 Aug;7(8):e533-e544.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação econômica

Dolutegravir 5 mg como tratamento complementar ou substitutivo em crianças com HIV de 2 meses a 6 anos

Janeiro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do dolutegravir 5 mg no tratamento do HIV em crianças de 2 meses a 6 anos de idade, 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 econômica para estimar a relação de custo-minimização do dolutegravir 5 mg comparado ao lopinavir associado ao ritonavir para crianças de 2 meses a 2 anos e raltegravir para crianças de 2 a 6 anos de idade, para o tratamento de HIV em crianças de até 6 anos de idade. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas 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-minimização.

Antecedentes e objetivos	O objetivo foi fazer uma análise de custo-minimização comparando o dolutegravir 5 mg a lopinavir associado a ritonavir (pacientes de 2 meses a 2 anos de idade) ou raltegravir (pacientes de 2 a 6 anos de idade).
População-alvo	Crianças de 2 meses a 6 anos de idade diagnosticadas com HIV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Lopinavir associado a ritonavir (pacientes até 2 anos de idade) ou raltegravir (pacientes até 6 anos de idade).
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não houve aplicação de taxa de desconto
Medidas de efetividade	Custos
Estimativa de custos	Custos dos medicamentos envolvidos no tratamento
Moeda	Real (BRL)
Modelo escolhido	Custo-minimização (Árvore de decisão)
Análise de sensibilidade	Análise de cenários, determinísticas univariada (Diagrama de Tornado)

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

A população analisada foram crianças infectadas com HIV de 2 meses até 6 anos de idade. Crianças de 2 meses a dois anos de idade fazem uso da associação de lopinavir com ritonavir e crianças de 2 a 6 anos usam o raltegravir.

Tabela 1 - Proporção de pacientes segundo esquema de tratamento e faixa etária.

	Idade	Dolutegravir		Total	Proporção na Faixa etária (%)	Proporção no total (%)
		Em substituição	Início de tratamento			
Lopinavir + ritonavir	0	7	29	36	21,68674699	4%
	1	19	111	130	78,31325301	15%
Raltegravir	2	41	67	108	15,81259151	13%
	3	68	48	116	16,98389458	14%
	4	100	36	136	19,91215227	16%
	5	119	27	146	21,37628111	17%
	6	154	23	177	25,91508053	21%

4.2 Perspectiva

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

4.3 Comparadores

Os comparadores da análise dependem da idade dos pacientes. O dolutegravir irá substituir a associação de lopinavir com ritonavir em pacientes com idade de 2 meses a 2 anos nas dosagens de 13 mg/kg duas vezes ao dia e 3,25 mg/kg duas vezes ao dia, respectivamente. Para os pacientes de 2 a 6 anos de idade, o dolutegravir irá substituir o raltegravir na posologia de 400 mg duas vezes ao dia. Esses comparadores estão sinalizados na NOTA TÉCNICA Nº 132/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS (3).

4.4 Horizonte temporal

A análise de custo-minimização calculou o custo incremental médio anual por pacientes durante 1 ano de horizonte temporal.

4.5 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto já que o horizonte de análise não ultrapassou 1 ano, como recomenda as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (1).

4.6 Desfechos de saúde

A análise de custo-minimização trabalhou apenas com o custo como desfecho.

4.7 Estimativa de recursos e custos

A análise considerou apenas o custo médio anual por paciente com o uso de medicamentos. Não foram encontrados dados comparativos para incidência de eventos adversos entre as alternativas de tratamento para que o custeio desses eventos pudesse ser incluído no modelo. Dada a formulação oral dos medicamentos, não foram incluídos também custos hospitalares ou de acompanhamento dos pacientes. Apenas o custo de tratamento anual foi considerado na análise.

Tabela 2 - Custo unitário da apresentação por medicamento.

Medicamento	Apresentação	Custo Unitário da apresentação	Fonte
Lopinavir	Solução oral 80 mg/ml	R\$ 112,27	DLOG/MS* (2022)
Ritonavir	Solução oral 20 mg/ml		
Raltegravir	Comprimido mastigável	R\$ 8,6	
Dolutegravir	Comprimido	R\$ 6,2	

(*) Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, compra realizada através de Pregão eletrônico (4).

Tabela 3 – Posologia diária de tratamento do dolutegravir por peso do paciente.

Peso (Kg)	Posologia dolutegravir	N comprimidos
3 a <6	5 mg	1
6 a <10	15 mg	3
10 a <14	20 mg	4
14 a <20	25 mg	5
>=20	30 mg	6

Tabela 4 – Posologia diária de tratamento da associação lopinavir e ritonavir por peso e faixa etária.

Idade	Peso	Lopinavir e ritonavir (ml/dia)
2 meses a 1 ano	8	2,6
1 a 2 anos	10	2,75

Tabela 5 - Custo anual de tratamento do dolutegravir segundo faixa etária, posologia e custo diário.

DTG	Idade	Peso (kg)	Posologia (mg)	Quantidade comprimido/dia	Custo total diário (R\$)	Custo anual
Faixa etária 1 (2 meses a 2 anos)	0 (2 meses a 1 ano)	8	15	3	18,60	1350,88
	1	10	20	4	24,80	7088,92
Faixa etária 2 (2 a 6 anos)	2	12	20	4	24,80	1431,36
	3	14	20	4	24,80	1537,38
	4	16	25	5	31,00	2253,06
	5	18	25	5	31,00	2418,73
	6	20	25	5	31,00	2932,29

Tabela 6 - Custo anual de tratamento da associação lopinavir e ritonavir segundo faixa etária, posologia e quantidade de frascos.

LPV/r	Idade	peso (kg)	posologia (mg)	Qnt. solução (ml)/dia	Duração (dias)/frasco	Qnt. frasco/ano	Qnt. frasco /ano com desperdício	Custo anual (R\$)
Faixa etária 1 (2 meses a 2 anos)	0 (2 meses a 1 ano)	8	208	2,6	61,54	5,4	5	121,71
	1	10	220	2,75	58,18	6,3	7	615,48

Tabela 7 - Custo anual de tratamento do raltegravir segundo posologia e custo diário.

Raltegravir	Peso (kg)	Posologia (mg)	Qnt. comprimido/dia	Custo unitário (R\$)	Custo total diário (R\$)	Custo anual (R\$)
Faixa etária 2 (2 a 6 anos)	12 - 20	200	2	4,3	8,60	3.139

4.8 Eficácia

Não foram encontrados dados de eficácia comparada entre o dolutegravir e os dois esquemas terapêuticos comparados nessa análise. O único estudo comparativo encontrado com o dolutegravir em crianças, fazia a comparação do medicamento com uma coorte onde 72% das crianças utilizavam como terapia padrão lopinavir + *booster* e a mediana de idade dos pacientes (12 anos) era diferente da população analisada nesse estudo (5). Além disso, os resultados encontrados não demonstraram superioridade do uso do dolutegravir. Por esses motivos foi construída uma análise de custo-minimização.

4.9 Pressupostos

Não foram considerados dados de efetividade dos medicamentos pois quando encontrados estudos comparativos, esses não demonstraram superioridade do dolutegravir em relação ao lopinavir. Eventos adversos aos tratamentos foram desconsiderados na análise assim como custos de acompanhamento. Os resultados foram expressos em custos médios anuais ponderados pela faixa etária da população que usará o dolutegravir em substituição aos medicamentos comparadores e que iniciará diretamente com esse tratamento no lugar dos antigos esquemas terapêuticos.

4.10 Modelo econômico

Ao comparar o dolutegravir com outros dois esquemas terapêuticos condizentes a duas faixas etárias diferentes, foi preciso calcular proporções da população segundo a idade. Como tanto o dolutegravir quanto a associação lopinavir e ritonavir possuem dosagens peso dependentes, a proporção de cada paciente de acordo com sua idade foi calculada, assim como a proporção daquela idade dentro da faixa etária (0 a 2 anos e 2 a 6 anos).

Assim, de acordo com a posologia de cada medicamento foi calculado a quantidade anual de unidades de apresentação de cada medicamento para cada paciente segundo a respectiva idade dada as ponderações dentro da faixa etária e na população total. A proporção total de pacientes que pertence a faixa etária de 0 a 2 anos e de 2 a 6 anos é de 19,55% e 80,45% respectivamente. Os dados contidos nas tabelas de estimativas de recursos e custos (tabelas 2 a 7) alimentam de dados o cálculo do modelo no racional proposto.

Foi construída uma árvore de decisão que separa as faixas etárias e faz a ponderação de pacientes entre as faixas etárias permitindo calcular um valor ponderado para cada alternativa terapêutica. A figura 1 ilustra a árvore.

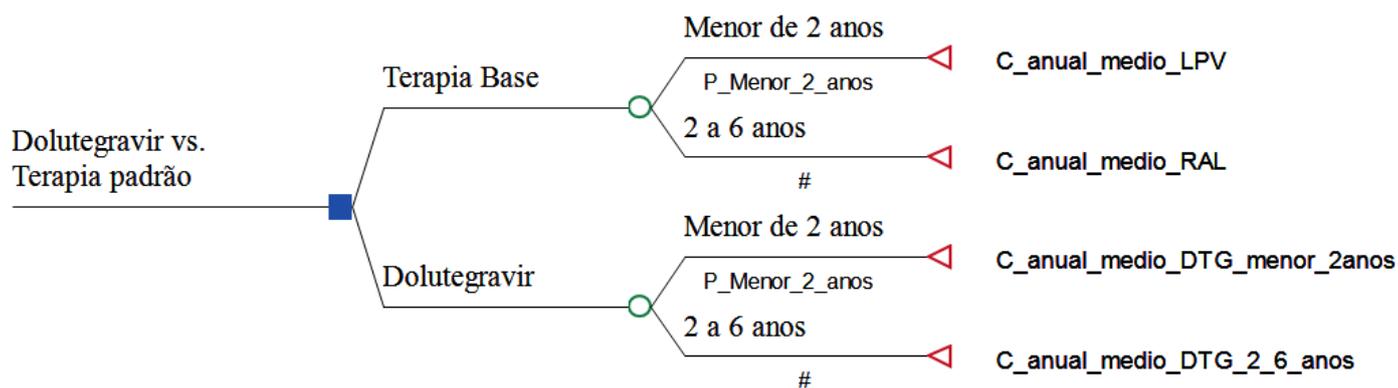


Figura 1 - Esquema de árvore de decisão da análise de custo-minimização.

4.11 Análise de sensibilidade

Foi construída uma análise de sensibilidade univariada com um Diagrama de Tornado que expressa o impacto de cada variável do modelo no resultado de custo incremental. Além disso foi construído um limiar de preço do medicamento intervenção para verificar o comportamento dessa variável especificamente na resposta final do modelo e as adequações de valores necessárias que poderiam mudar a decisão do ponto de vista da eficiência econômica.

5. RESULTADOS

A avaliação de custo minimização encontrou resultados de custo anual médios para as alternativas comparadas de R\$ 2.674,19 para o comparador e R\$ 10.155,81 para o dolutegravir, o que resulta em um custo anual incremental por paciente de R\$ 7.481,61. A tabela a seguir mostra esse resultado.

Tabela 8: Custo anual e custo incremental da estratégia terapêutica comparada a terapia padrão.

Estratégia terapêutica	Custo médio anual da estratégia (R\$)	Custo Incremental (R\$)
Dolutegravir	10.155,81	0
Terapia padrão	2.669,43	7.486,38

Um limiar de preço foi construído para averiguar a qual custo unitário do comprimido o dolutegravir 5 mg teria o mesmo custo anual médio do seu comparador. A análise mostrou que ao reduzir o custo de R\$ 6,20 o comprimido para R\$ 1,63 o dolutegravir não apresentaria nenhum custo adicional ao SUS. A figura 2 ilustra a análise.

Limiar de preço Dolutegravir

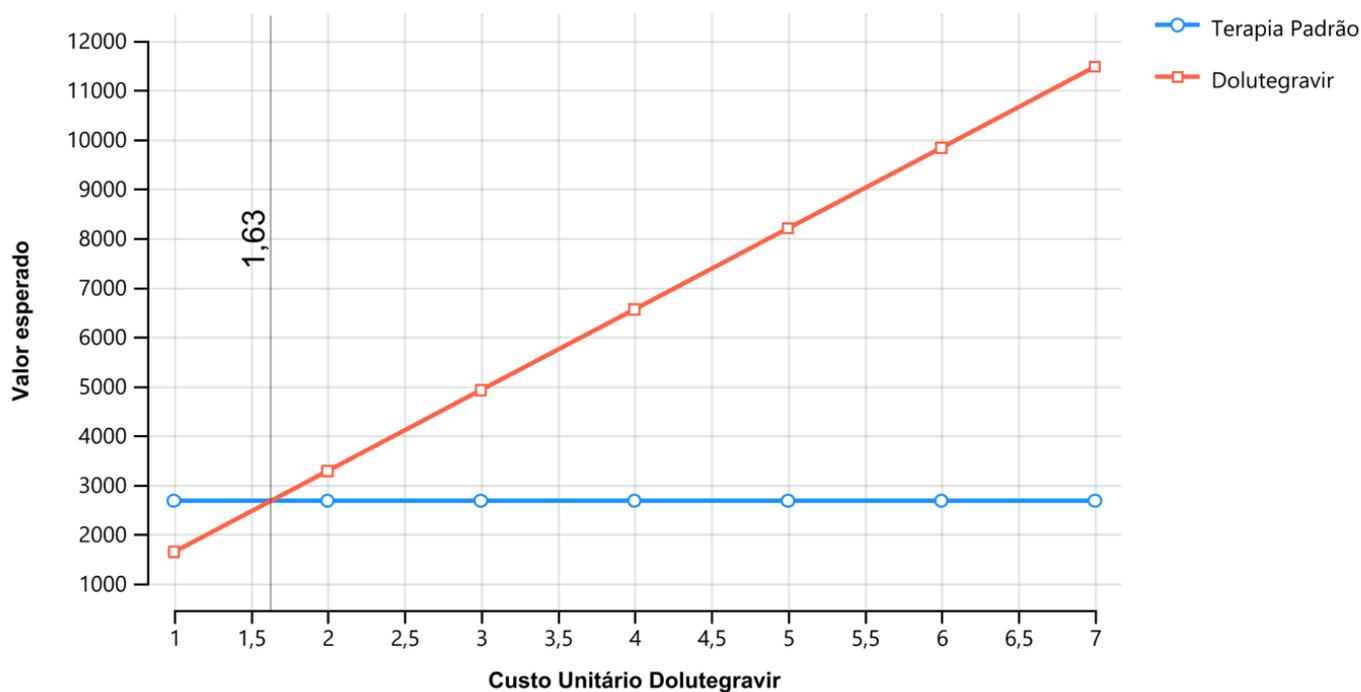


Figura 2 - Limiar de preço do custo unitário do comprimido o dolutegravir 5 mg caso tenha o mesmo custo anual médio do seu comparador.

Um Diagrama de Tornado avaliou o impacto de cada variável do modelo no custo incremental anual por paciente. O custo unitário do dolutegravir foi a variável que teve maior impacto na análise. As proporções dos pacientes em cada faixa etária que podem alterar ao longo do tempo possuem impacto menor diante do custo unitário do dolutegravir. Variações nessas proporções produzem um custo incremental na faixa de R\$ 7.009,81 a R\$ 7.953,42. A figura 3 mostra esses resultados.

Diagrama de Tornado Dolutegravir vs. Terapia Padrão

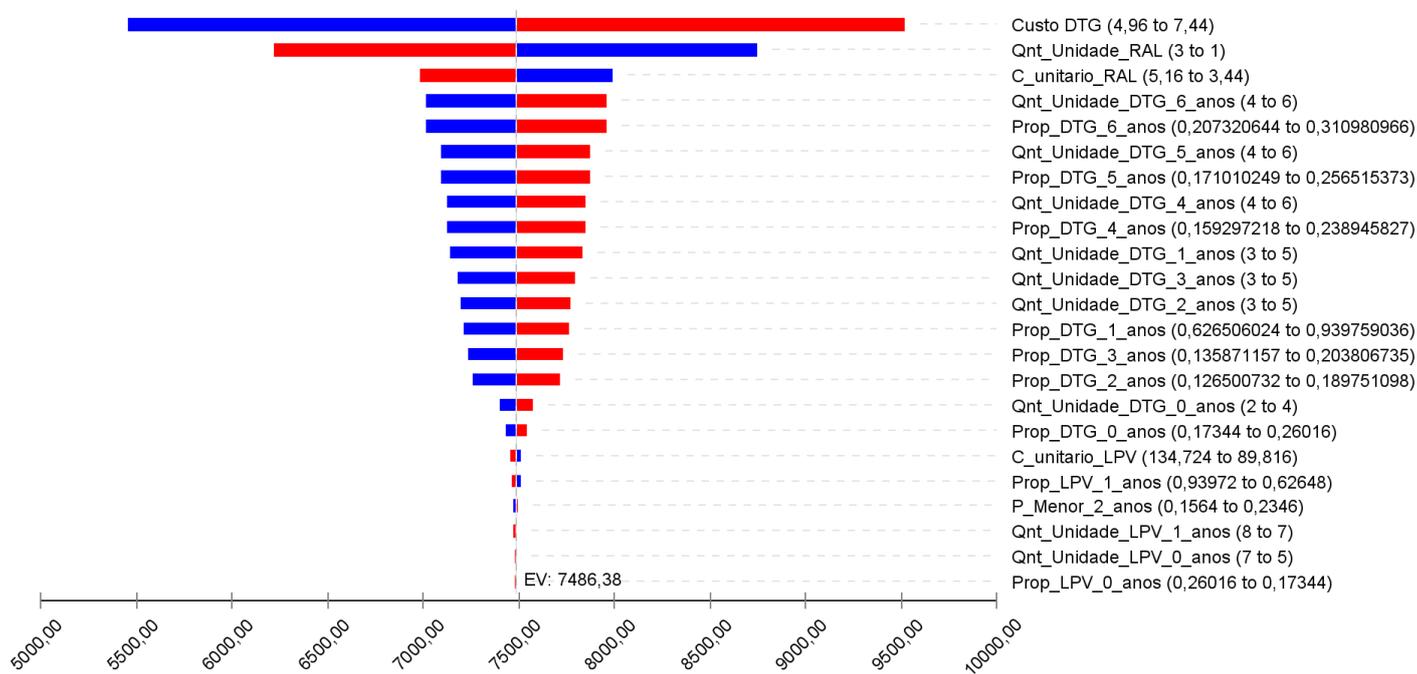


Figura 3 - Diagrama de Tornado do dolutegravir vs. Terapia padrão.

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. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais NOTA TÉCNICA Nº 132/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS.
4. 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.
5. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, Lugemwa A, Cressey TR, Musoke P, Variava E, Cotton MF, Archary M, Puthanakit T, Behuhuma O, Kobbe R, Welch SB, Bwakura-Dangarembizi M, Amuge P, Kaudha E, Barlow-Mosha L, Makumbi S, Ramsagar N, Ngampiyaskul C, Musoro G, Atwine L, Liberty A, Musiime V, Bbuye D, Ahimbisibwe GM, Chalermpanmetagul S, Ali S, Sarfati T, Wynne B, Shakeshaft C, Colbers A, Klein N, Bernays S, Saïdi Y, Coelho A, Grossele T, Compagnucci A, Giaquinto C, Rojo P, Ford D, Gibb DM; ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. N Engl J Med. 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis para tratamento em crianças vivendo com HIV

Janeiro de 2023

7. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do dolutegravir 5 mg no tratamento do HIV em crianças de 2 meses a 6 anos de idade, 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 avaliar o impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

8. CONFLITOS DE INTERESSE

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

9. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis, no SUS, comparado ao raltegravir 100 mg ou lopinavir + ritonavir solução oral 80+20 mg/ml para tratamento em crianças vivendo com HIV.

10. 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

De acordo com dados do Banco de Preços em Saúde (BPS/SIASG) do Ministério da Saúde, a última aquisição do medicamento dolutegravir 5 mg comprimido dispersível foi realizada pelo Departamento de Logística (DLOG/MS) em 24 de junho de 2022 com preço unitário igual a R\$ 6,20 por comprimido.

4.4 Custos de tratamento

Os custos foram calculados considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos e suas respectivas posologias conforme apresentado na análise econômica (Anexo 2). Foram incluídos apenas os custos do terceiro medicamento antirretroviral (ARV) dos esquemas TARV, os quais serão substituídos pelo dolutegravir 5 mg em caso de incorporação. O preço unitário do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis foi aquele da última aquisição pelo Ministério da Saúde consultado no BPS/SIASG. Para os demais medicamentos, foram utilizados os preços constantes 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 os quais se referem aos preços das últimas aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde (3). Os custos considerados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Custos relacionados ao terceiro antirretroviral dos esquemas terapêuticos para tratamento de crianças vivendo com HIV.

Grupo etário	Peso estimado ¹	Terceiro antirretroviral	Dose diária	Número de unidades por ano	Preço unitário	Custo anual por paciente
Cenário referência						
1 mês a 1 ano	8 – 10 kg	Lopinavir + ritonavir 80+20 mg/ml solução oral frasco 160 ml	1,25 ml 12/12h ²	6	R\$ 112,27 ³	R\$ 673,60
2 a 6 anos	12 – 20 kg	Raltegravir 100 mg comprimidos	200 mg 12/12h ²	730	R\$ 4,30 ³	R\$ 3.139,00
Cenário alternativo						
1 mês a 1 ano	8 kg		15 mg ¹	1.095		R\$ 6.789,00
1 a 2 anos	10 – 12 kg	Dolutegravir 5 mg comprimidos	20 mg ¹	1.460	R\$ 6,20 ⁴	R\$ 9.052,00
3 a 5 anos	14 – 18 kg		25 mg ¹	1.825		R\$ 11.315,00
6 anos	20 kg		30 mg ¹	2.190		R\$ 13.578,00

¹Fonte: CGAHV/DCCI/SVS/MS.

²Fonte: 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).

³Fonte: 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 (3).

⁴Fonte: Banco de Preços em Saúde – BPS/SIASG .

4.5 População

A população elegível incluiu todas as crianças acima de 4 semanas a 6 anos de idade e peso 3 kg com indicação de tratamento para HIV; crianças acima de 4 semanas a 6 anos de idade com carga viral indetectável e crianças acima de 4 semanas a 6 anos de idade em falha virológica ao esquema de primeira linha.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de dados do SICLOM fornecidos pela CGAHV/DCCI/SVS/MS, a saber: número atual de pacientes elegíveis à substituição do 3º ARV pelo dolutegravir 5 mg e o número de pacientes que iniciarão tratamento no primeiro ano, ambos estratificados por idade. O número de pacientes que iniciarão tratamento entre o segundo e quinto ano do horizonte temporal foi aquele estimado na Nota técnica nº 132/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS (2). Como este último dado não foi apresentado por faixa etária, assumiu-se que a distribuição percentual dos pacientes incidentes por idade seria a mesma do primeiro ano durante todo o horizonte temporal da análise. Assumiu-se também que todos os pacientes já em tratamento, e que atualmente seriam elegíveis à substituição, fariam a troca no primeiro ano.

Como a população alvo inclui pacientes até 6 anos de idade, a partir do momento em que completassem 7 anos eles eram excluídos. Considerou-se que a probabilidade de óbito dos pacientes seria a mesma da população geral de mesma faixa etária estimada pelo IBGE (5).

Devido à incerteza em prever o número de pacientes em TARV que viriam a se tornar elegíveis à troca por dolutegravir 5 mg (carga viral indetectável ou falha virológica ao esquema de primeira linha) no horizonte temporal de 5 anos, estes pacientes não foram contabilizados na análise.

As tabelas 2 e 3 a seguir apresentam o número de pacientes elegíveis ao ano:

Tabela 2. População elegível ao uso de dolutegravir 5 mg no ano 2023.

Idade (anos)	Proporção por idade	Número de pacientes elegíveis à substituição	Número de pacientes iniciando tratamento	Total de pacientes	Referência
0	9%	7	29	36	Dados fornecidos pela SVS/MS
1	33%	19	111	130	
2	20%	41	67	108	
3	14%	68	48	116	
4	11%	100	36	136	
5	8%	119	27	146	
6	7%	154	23	177	
TOTAL				849	

Tabela 3. População elegível ao uso de dolutegravir 5 mg entre 2024 e 2027.

Idade (anos)	Ano			
	2024	2025	2026	2027
0	5	4	4	3
1	52	20	18	16
2	140	61	28	25
3	115	147	67	33
4	122	120	152	71
5	140	126	124	155
6	150	144	129	127
Total	724	622	522	430

4.6 Market share

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

11. RESULTADOS

Considerando-se o número estimado de crianças elegíveis ao uso de dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis em um horizonte temporal de 5 anos, o gasto necessário para a compra deste medicamento no período seria de R\$ 35.664.880,00 (tabela 4).

Tabela 4. Gasto total estimado para a compra do medicamento dolutegravir 5 mg comprimidos em um horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes elegíveis ao uso do dolutegravir 5 mg comprimidos	849	724	622	522	430
Gasto anual para a compra do dolutegravir 5 mg comprimidos	R\$ 9.305.456,00	R\$ 8.074.384,00	R\$ 7.162.395,00	R\$ 6.076.155,00	R\$ 1.303.965,34
Gasto total em 5 anos					R\$ 35.664.880,00

*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição do dolutegravir 5 mg comprimido.

A tabela 5 apresenta os resultados da AIO. Estimou-se que a incorporação do dolutegravir 5 mg comprimidos dispersíveis resultará em um impacto orçamentário incremental total de R\$ 26.496.476,44 em 5 anos.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental da incorporação do dolutegravir 5 mg nos esquemas de tratamento em crianças vivendo com HIV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário sem o dolutegravir 5 mg comprimido	Impacto orçamentário com o dolutegravir 5 mg comprimido	Impacto orçamentário incremental
2023	R\$ 2.255.757,92	R\$ 9.305.456,00	R\$ 7.049.698,08
2024	R\$ 2.132.109,34	R\$ 8.074.384,00	R\$ 5.942.274,66
2025	R\$ 1.893.288,88	R\$ 7.162.395,00	R\$ 5.269.106,12
2026	R\$ 1.584.319,64	R\$ 6.076.155,00	R\$ 4.491.835,36
2027	R\$ 1.302.927,78	R\$ 5.046.490,00	R\$ 3.743.562,22
Total em 5 anos	R\$ 9.168.403,56	R\$ 35.664.880,00	R\$ 26.496.476,44

12. 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. A incerteza em prever quando um paciente em TARV poderia se tornar elegível à troca por dolutegravir no horizonte temporal impossibilitou que estes pacientes fossem incluídos na análise, o que pode subestimar o impacto incremental. Por outro lado, não é possível determinar quando um

paciente que utiliza o dolutegravir 5 mg necessitaria migrar para um esquema alternativo devido à falha terapêutica, eventos adversos, dentre outros.

Cabe ressaltar, que apesar das Diretrizes Metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1) recomendarem que todos os medicamentos associados à tecnologia demandada sejam incluídos nos cálculos de custos, este não foi o caso na presente análise. Essa decisão se deu diante da incerteza sobre quais inibidores de transcriptase reversa (IRT) seriam utilizados pela população elegível bem como suas doses e trocas ao longo dos tratamentos. Por isso, optou-se por não os considerar na análise já que a incorporação do dolutegravir 5 mg não levaria a alterações no uso dos IRT e, conseqüentemente, no impacto orçamentário incremental.

Finalmente, em se tratando de uma doença infectocontagiosa, medidas de contenção da doença podem levar a variações no número de pacientes elegíveis que são de difícil previsão.

13. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. 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. NOTA TÉCNICA Nº 132/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tábuas Completas de Mortalidade. IBGE, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136