

Dolutegravir para o tratamento
de pacientes coinfectados com
HIV e tuberculose

Agosto/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Dolutegravir para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose

Brasília – DF
(2019)



2019 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 Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e Hepatites Virais – CGAHV/DCCI/SVS/MS

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos

Gerson Fernando Mendes Pereira



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO.	12
Quadro 2. Custos dos tratamentos da coinfeção HIV-TB.	14
Quadro 3. Impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, de dolutegravir 50 mg para o tratamento de pacientes coinfectados HIV-TB.	16

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística e univariada.	17
--	----



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	6
2.	RESUMO EXECUTIVO	7
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2	Tratamento recomendado	10
4.	A TECNOLOGIA	11
4.1	Descrição.....	11
4.2	Ficha técnica.....	11
4.3	Preço proposto para incorporação	12
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	12
5.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	12
6.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	13
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	14
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
8.1	População	15
8.2	Impacto orçamentário.....	15
8.3	Análise de sensibilidade	17
9.	IMPLEMENTAÇÃO.....	18
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
11.	REFERÊNCIAS.....	20



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das informações apresentadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS, por meio da Nota Técnica Nº 267/2019-CGAHV/DCCI/SVS/MS, constante no processo 25000.106417/2019-24, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dolutegravir 50 mg, para o tratamento de pacientes coinfetados com HIV e tuberculose. O presente relatório objetivou avaliar a ampliação de uso de dolutegravir 50 mg no Sistema Único de Saúde (SUS).



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: dolutegravir sódico 50 mg (Tivicay®).

Indicação: tratamento antirretroviral de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Introdução: o HIV é um retrovírus que infecta e se replica nos linfócitos e macrófagos humanos, resultando no enfraquecimento do sistema imunológico e por fim no aumento da susceptibilidade do doente a uma série de infecções oportunistas. Dentre os desafios para redução da mortalidade por HIV, a coinfeção HIV-TB se configura como uma importante condição clínica a ser tratada. A tuberculose é uma das principais causas de morbimortalidade entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV), sendo que a chance de uma PVHIV ter tuberculose é de 16 a 27 vezes maior que uma pessoa sem HIV.

Pergunta: o uso de dolutegravir 50 mg, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos coinfectados com HIV e tuberculose, quando comparado a raltegravir 400 mg?

Evidências científicas: foram identificados dois estudos a respeito do uso concomitante de dolutegravir 50 mg e rifampicina. Dooley e colaboradores (2013) verificaram os efeitos farmacocinéticos de dolutegravir em voluntários adultos saudáveis. Um outro estudo, fase III, multicêntrico, não comparativo, randomizado, aberto, denominado INSPIRING, avaliou a eficácia e segurança do uso concomitante de rifampicina e dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia ou efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, para o tratamento de adultos virgens de tratamento antirretroviral que possuíam coinfeção HIV-TB. Ao final do estudo, Dooley e colaboradores (2019) concluíram que dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, é bem tolerado, com eficácia virológica e de recuperação da contagem de LT-CD4+ equivalente ao efavirenz em adultos coinfectados HIV-TB, no uso concomitante de rifampicina.

Recomendações internacionais: a OMS e os protocolos norte-americanos e europeu recomendam o uso de dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com rifampicina no tratamento para coinfeção HIV-TB.



Avaliação econômica: considerando a inexistência de estudos de comparação direta entre dolutegravir 50 mg e raltegravir 400 mg, para o tratamento de pacientes coinfectados HIV-TB, realizou-se uma análise de custo-minimização. Esta análise econômica demonstrou que o tratamento com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, possibilitaria uma economia de R\$ 3.520,79, por paciente coinfectado HIV-TB. Assim, esta opção terapêutica se mostrou mais custo-efetiva do que o tratamento com raltegravir 400 mg.

Avaliação de impacto orçamentário: a análise de impacto orçamentário demonstrou que a substituição de raltegravir 400 mg por dolutegravir 50 mg, no tratamento de pacientes coinfectados HIV-TB, geraria uma economia de R\$ 10.562.370,00 no primeiro ano (2020), que se manteria nos quatro anos seguintes. Assim, ao final de cinco anos (2020-2024) a economia acumulada seria de R\$ 52.811.850,00 com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia. Além disso, a análise de sensibilidade mostrou que mesmo com a variação dos parâmetros a adoção de dolutegravir 50 mg continuaria gerando uma importante economia para o SUS.

Considerações finais: a recomendação favorável da Conitec faria com que o PCDT do manejo da infecção pelo HIV em adultos fosse alterado para considerar o novo regime terapêutico antirretroviral de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose de pacientes, no âmbito do SUS.

Recomendação preliminar: o Plenário da Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou favoravelmente a ampliação de uso no SUS do dolutegravir 50 mg para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose. Considerou-se que o uso de dolutegravir 50 mg na coinfeção HIV-TB, em dose dobrada, consta em bula do medicamento, é recomendado pela OMS e as evidências apresentadas reforçam sua utilização nessa população. Além disso, foi demonstrada uma importante economia de recursos e que o uso de dolutegravir, ao invés de raltegravir, representaria benefício quanto à barreira genética.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O HIV, sigla em inglês para vírus da imunodeficiência humana, é um retrovírus, classificado na subfamília dos *Lentiviridae*, causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana). Este ataca principalmente o sistema imunológico, sendo as células mais atingidas os linfócitos T CD4+.

A infecção pelo HIV cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. O aparecimento de infecções oportunistas e algumas neoplasias é definidor da AIDS. Entre as infecções oportunistas, destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose (TB) pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias, que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV.

Dados brasileiros publicados no Boletim Epidemiológico HIV/AIDS demonstram que aproximadamente 866 mil pessoas estavam vivendo com HIV no país em 2017, sendo que 731 mil pessoas eram diagnosticadas e 548 mil pessoas estavam em tratamento naquele ano. Este número corresponde a 85% das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com diagnóstico, sendo 75% dessas em tratamento e 92% das PVHIV, em tratamento, com carga viral indetectável (BRASIL, 2018).

O Brasil apresentou nos últimos quatro anos a maior queda de mortalidade por AIDS desde a introdução da Terapia Antirretroviral (TARV), com taxa de mortalidade em 2017 de 4,8 casos para cada 100 mil habitantes (redução de 16,5% da mortalidade por AIDS entre 2014 e 2017). Essa redução está relacionada, dentre outros elementos, com a adoção a partir de 2013 do tratamento como prevenção a partir de 2013, que recomenda TARV para todas as PVHIV, independentemente da contagem de CD4; e com a ampliação da oferta de testagem e do diagnóstico precoce da infecção.

Dentre os desafios para a redução da mortalidade, a coinfeção de tuberculose e HIV (TB-HIV) se configura enquanto importante medida de intervenção necessária. A tuberculose é uma das principais causas de morbimortalidade entre PVHIV e a chance de uma PVHIV ter



tuberculose é de 16 a 27 vezes maior que uma pessoa sem HIV. A infecção pelo HIV configura-se por si só como importante fator de risco para infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis*.

3.2 Tratamento recomendado

O início imediato da TARV é recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico, com benefícios quanto à redução da morbimortalidade, da incidência de TB e da transmissão do HIV.

A TB ativa, sob qualquer apresentação clínica, é um sinal de imunodeficiência; portanto, a coinfeção TB-HIV caracteriza o portador de HIV como sintomático e indica o início da TARV. Há evidências consistentes de que o início precoce da TARV nesses casos reduz a mortalidade, especialmente em indivíduos com imunodeficiência grave.

Recomenda-se que pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 50 cels/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada iniciem com rapidez o tratamento anti-TB e comecem a TARV dentro de duas semanas do início do tratamento para TB. Nos demais pacientes, o tratamento de TB também deve ser iniciado o mais brevemente possível, e a TARV deve ser iniciada na oitava semana de tratamento anti-TB.

O início da TARV com esquema contendo dolutegravir (DTG) apresenta taxas superiores de supressão viral (CV-HIV < 50 cópias/mL) e menor risco de descontinuação de uso devido a eventos adversos, quando comparado a esquemas iniciais baseados em inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRNN), inibidores da protease (IP) ou outros inibidores da integrase (INI).

O antirretroviral (ARV) dolutegravir sódico 50 mg já está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento preferencial inicial e resgate terapêutico nos casos de falha à TARV. Contudo, a versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos contraindica o uso de DTG concomitantemente a rifampicina, medicamento essencial na primeira linha de tratamento para TB ativa.



4. A TECNOLOGIA

4.1 Descrição

O dolutegravir inibe a integrase do HIV por ligação ao seu sítio ativo e bloqueio da etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV.

4.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: dolutegravir sódico

Nome comercial: Tivicay®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 50 mg em cartuchos com 30 comprimidos

Empresa detentora do registro: Glaxo Smith Kline Brasil Ltda

Fabricante: Glaxo Smith Kline Brasil Ltda

Indicação aprovada na Anvisa: Tivicay® é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos

Indicação proposta pelo demandante: tratamento antirretroviral de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada de **Tivicay®** é de 50 mg, duas vezes ao dia, quando há coadministração de etravirina (sem reforço de inibidor da protease), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva de São João.

Contraindicações: a administração de **Tivicay®** é contraindicada em combinação com a dofetilida ou pilsicainida e por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir ou a algum dos excipientes.

Eventos adversos: os eventos muito comuns são cefaleia, náusea e diarreia. Dos dados de pós-comercialização, as reações incomuns foram artralgia, mialgia e ganho de peso, e o evento adverso raro observado foi falência hepática aguda, relatada em regimes de tratamento contendo dolutegravir.



4.3 Preço proposto para incorporação

Dolutegravir 50 mg atualmente é adquirido pelo Ministério da Saúde, por já estar incorporado para o tratamento de pacientes adultos vivendo com HIV. Assim, o preço proposto é R\$ 4,33 por comprimido do medicamento, que condiz com o valor da unidade de dolutegravir 50 mg presente na última compra da tecnologia, pelo Ministério da Saúde.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dolutegravir 50 mg, para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose, visando avaliar a alteração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde.

Quadro 1. Pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO.

População (P)	Pacientes adultos coinfectados com HIV e tuberculose
Intervenção (I)	Dolutegravir 50 mg
Comparador (C)	Raltegravir 400 mg
Desfecho – Outcome (O)	Custos do tratamento medicamentoso

Pergunta: O uso de dolutegravir 50 mg, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos coinfectados com HIV e tuberculose, quando comparado a raltegravir 400 mg?

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O estudo fase I de Dooley e colaboradores (2013) avaliou os efeitos farmacocinéticos de dolutegravir utilizado concomitantemente com rifampicina ou rifabutina, em voluntários adultos saudáveis. No braço da rifampicina, na dose de 600 mg, dolutegravir 50 mg foi utilizado duas vezes ao dia, de forma concomitante, durante 14 dias. A partir dos achados, os autores concluíram que ambos os esquemas poderiam ser novos tratamentos para os pacientes coinfectados HIV-TB.

O ensaio fase III, multicêntrico, não comparativo, randomizado, aberto, denominado INSPIRING (NCT02178592), avaliou a eficácia e segurança no uso concomitante de rifampicina e



dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia (n=69/113), ou efavirenz 600 mg, uma vez ao dia (n=44/113), para o tratamento de adultos virgens de tratamento antirretroviral que possuíam coinfeção HIV-TB. O desfecho primário avaliado foi a proporção de participantes no braço do dolutegravir com CV-HIV <50 cópias/mL (supressão viral) na semana 48. A taxa de resposta na semana 48 foi de 75% (n=52/69) (IC95%: 65%, 86%) para dolutegravir e 82% (n=36/44) (IC95%: 70%, 93%) para o efavirenz. A segurança também foi avaliada, sendo observados eventos adversos comuns em ambos os braços dos estudos (75% no dolutegravir e 91% no efavirenz), com as duas descontinuações da terapia relacionada a toxicidade no braço do efavirenz (Dooley e col., 2019).

Ao final do estudo, Dooley e colaboradores (2019) concluíram que dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, é bem tolerado, com eficácia virológica e de recuperação da contagem de LT-CD4+ equivalente ao efavirenz em adultos coinfectados HIV-TB, no uso concomitante de rifampicina.

6. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Em 2018, a OMS publicou diretrizes consolidadas atualizadas sobre o uso de medicamentos antirretrovirais para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV. Essas diretrizes incluíram, após os resultados clínicos de eficácia e segurança, a recomendação sobre o uso de dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com rifampicina no tratamento para coinfeção HIV-TB (OMS, 2018).

Os protocolos norte-americanos e europeu (EUA, 2019; EACS, 2018) também recomendam dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, em combinação com outros antirretrovirais e na ausência de resistência aos inibidores de integrase, para o tratamento da coinfeção HIV-TB com rifampicina.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Considerando a inexistência de estudos de comparação direta entre dolutegravir 50 mg e raltegravir 400 mg, para o tratamento de pacientes coinfectados HIV-TB, optou-se por uma análise de custo-minimização, na qual se avalia apenas os custos dos medicamentos. Contudo, a custo-minimização é uma análise econômica que considera eficácia e segurança semelhantes entre as tecnologias analisadas, por isso seus resultados são limitados e sua utilização deve ser feita com cautela, quando necessária (BRASIL, 2014; RASCATI, 2010).

Para obtenção dos custos, verificou-se as compras públicas de raltegravir 400 mg e dolutegravir 50 mg feitas pelo Departamento de Logística em Saúde, do Ministério da Saúde - DLOG, consultadas por meio do Diário Oficial da União. No quadro 2 são apresentados os valores unitários dos medicamentos e o custo do tratamento durante seis meses, período referente ao tratamento da tuberculose.

Quadro 2. Custos dos tratamentos da coinfeção HIV-TB.

Medicamento	Apresentação farmacêutica	Preço Unitário	Doses diárias	Nº de unidades por tratamento ³	Custo do tratamento ³
Raltegravir	Comprimido 400 mg	R\$ 14,008 ¹	2	364	R\$ 5.098,91
Dolutegravir	Comprimido 50 mg	R\$ 4,3355 ²	2	364	R\$ 1.578,12

¹ Valor referente ao contrato nº 99/2009, constante no processo 25000.003023/2019-15.

² Valor referente ao contrato nº 3/2019, constante no processo 25000.470246/2017.

³ Tratamento com duração de seis meses (182 dias).

A partir dos valores apresentados pelo quadro 2, a custo-minimização demonstrou que o tratamento com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, possibilitaria uma economia de R\$ 3.520,79, por paciente coinfectado HIV-TB. Assim, esta opção terapêutica se mostrou mais custo-efetiva do que o tratamento com raltegravir 400 mg.

Como a aquisição de ambas as tecnologias é feita por importação e seus preços são cotados em dólares americanos, a taxa de câmbio pode levar a uma importante incerteza quanto aos custos dos tratamentos. Contudo, a alteração desta taxa tende a ser proporcional no valor de ambos os medicamentos, o que não modificaria a relação de custo-efetividade observada.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 População

Com base no número de pacientes coinfectedados HIV-TB, atualmente em terapia antirretroviral, registrados no Sistema de Controle Logístico (SICLON), do Ministério da Saúde, verificou-se que cerca de 3.000 adultos atendem aos critérios de utilização do dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, na TARV. Considerando uma abordagem conservadora, esse número se manteria ao longo dos cinco anos seguintes.

8.2 Impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário de dolutegravir 50 mg no tratamento da coinfeção HIV-TB foram considerados os valores das últimas aquisições de raltegravir 400 mg e dolutegravir 50 mg, pelo DLOG, Ministério da Saúde, conforme apresentado pelo Diário Oficial da União.

Como a proposta da SVS/MS é de que dolutegravir 50 mg seja uma tecnologia substitutiva no tratamento de pacientes coinfectedados HIV-TB, raltegravir 400 mg deixaria de ser utilizado por esses pacientes em TARV. Assim foi considerada uma taxa de difusão de 100% da tecnologia no SUS, tendo em vista que este medicamento já é disponibilizado para a TARV e provavelmente não teria dificuldades em relação ao seu uso no SUS. Além disso, a utilização de dolutegravir 50 mg em dose dobrada (duas vezes ao dia) seria feita apenas durante o tratamento da tuberculose, ou seja, durante seis meses (182 dias).

No Quadro 3 são apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário, os quais demonstraram que a substituição de raltegravir 400 mg, duas vezes ao dia, por dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, no tratamento de pacientes coinfectedados HIV-TB geraria uma economia de R\$ 10.562.370,00 no primeiro ano (2020), que se manteria nos quatro anos seguintes. Assim, ao final de cinco anos (2020-2024) a economia acumulada seria de R\$ 52.811.850,00 com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia.



Quadro 3. Impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, de dolutegravir 50 mg para o tratamento de pacientes coinfetados HIV-TB.

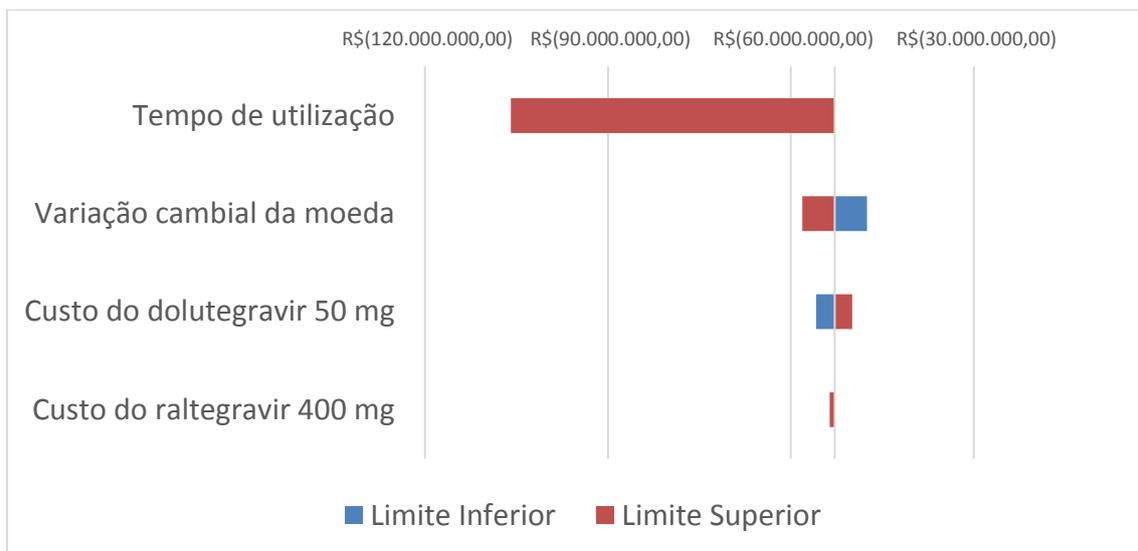
Cenário Base						
Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	Acumulado
Raltegravir 400 mg	R\$ 15.296.736,00	R\$ 76.483.680,00				
Dolutegravir 50 mg	-	-	-	-	-	-
Cenário Proposto						
Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	Acumulado
Raltegravir 400 mg	R\$ 15.296.736,00	R\$ 76.483.680,00				
Dolutegravir 50 mg	R\$ 4.734.366,00	R\$ 23.671.830,00				
Impacto Incremental	-R\$ 10.562.370,00	-R\$ 52.811.850,00				



8.3 Análise de sensibilidade

Para se identificar possíveis incertezas em relação ao impacto orçamentário, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada, em que se variou os parâmetros utilizados no cálculo do impacto orçamentário, tais como: tempo de utilização das tecnologias, considerando que pacientes com TB meningoencefálica e osteoarticular iriam utilizar os medicamentos durante 12 meses; variação cambial, já que os medicamentos são importados e o câmbio do dólar poderia influenciar o preço de ambas as tecnologias; e o custo unitário de raltegravir 400 mg e dolutegravir 50 mg, os quais foram variados com base nos últimos preços de compra pelo DLOG, desde de que estes foram incorporados no SUS. Assim, todos os parâmetros foram verificados a partir de seus limites inferior e superior.

Figura 1. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística e univariada.



Na figura 1 observa-se que o parâmetro que mais variou foi o tempo de utilização dos medicamentos, por conta do cenário hipotético em que todos os pacientes necessitariam tratar a TB durante 12 meses. Os valores obtidos pela variação do restante dos parâmetros não se distanciaram de forma importante do impacto incremental da análise pontual. Em qualquer um dos cenários o dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, continuaria gerando uma importante economia na substituição do raltegravir no tratamento de pacientes coinfetados com HIV-TB (Figura 1).



9. IMPLEMENTAÇÃO

O medicamento dolutegravir na apresentação de 50 mg já é disponibilizado no SUS para o tratamento antirretroviral. Portanto, não haverá necessidade de adequação de infraestrutura ou de pactuação da tecnologia dentro do SUS. A recomendação favorável à alteração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde, fará com que este documento seja, de fato, modificado para considerar o novo regime terapêutico de pacientes adultos coinfectados com HIV-TB, no âmbito do SUS.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dolutegravir 50 mg é um medicamento antirretroviral já incorporado no SUS para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. Contudo, o PCDT vigente contraindica sua utilização concomitante com rifampicina, a qual é utilizada no tratamento de tuberculose. Assim, os pacientes coinfectados com HIV e tuberculose (HIV-TB) não são tratados com dolutegravir 50 mg, sendo o raltegravir 400 mg a opção terapêutica atualmente adotada pelo PCDT.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS apresentou a proposta de substituição do raltegravir 400 mg pelo dolutegravir 50 mg, no tratamento dos pacientes coinfectados HIV-TB. Para isto, foram demonstradas as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dolutegravir 50 mg, visando a ampliação de uso de dolutegravir 50 mg, no Sistema Único de Saúde.

A partir do estudo de Dooley e colaboradores (2019) observou-se que dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, é bem tolerado, com eficácia virológica e de recuperação da contagem de LT-CD4+ equivalente ao efavirenz em adultos coinfectados HIV-TB, no uso concomitante de rifampicina. Além disso, a utilização desta tecnologia foi recomendada pela OMS (OMS, 2018) e protocolos norte-americanos e europeu (EUA, 2019; EACS, 2018).

Quanto à avaliação econômica, dolutegravir 50 mg em substituição ao raltegravir 400 mg se mostrou custo-efetivo, na análise de custo-minimização, com uma economia de R\$ 3.520,79, por paciente coinfectado HIV-TB. O impacto orçamentário da tecnologia demonstrou uma economia de R\$ 10.562.370,00 no primeiro ano (2020), que se manteria nos quatro anos seguintes. Assim, ao final de cinco anos (2020-2024) a economia acumulada seria de R\$ 52.811.850,00 com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia.



Por fim, a recomendação favorável da Conitec faria com que o PCDT do manejo da infecção pelo HIV em adultos fosse alterado para considerar o novo regime terapêutico antirretroviral de pacientes coinfetados com HIV e tuberculose de pacientes, no âmbito do SUS.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, encaminharam o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS do dolutegravir 50 mg para o tratamento de pacientes coinfetados com HIV e tuberculose. Considerou-se que o uso de dolutegravir 50 mg na coinfecção HIV-TB, em dose dobrada, consta em bula do medicamento, é recomendado pela OMS e as evidências apresentadas reforçam sua utilização nessa população. Além disso, estimou-se que esta ampliação de uso demonstraria uma importante economia de recursos e que o uso de dolutegravir, ao invés de raltegravir, representaria benefício quanto à barreira genética.



12. REFERÊNCIAS

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. Coinfecção TB-HIV: panorama epidemiológico e atividades colaborativas 2017. Secretária de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica**. 2ª edição. Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

Bula do medicamento TIVICAY: dolutegravir. Farm. Resp. Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7565592019&pIdAnexo=11394500.

Collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders. World Health Organization 2012

Dooley, K. E., Kaplan, R., Mwelase, N., Grinsztejn, B., Ticona, E., Lacerda, M. **Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy for Patients Co-Infected with Tuberculosis and HIV: A Multicenter, Noncomparative, Open-Label, Randomized Trial**. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Mar 28. pii: ciz256.

DOOLEY K.E, et al. **Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects**. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jan 1;62(1):21-7.

EACS. **European AIDS Clinical Society. Guideline, Version 9.1**, October 2018. Disponível em:
http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

EUA. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**. Department of Health and Human Services. Disponível em:
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Global tuberculosis report 2017. World Health Organization 2012.

INSPIRING: Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Dooley K.E, et al. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 28. pii: ciz256. doi: 10.1093/cid/ciz256.

RASCATI, Karen L. *Introdução a farmacoconomia*. Porto Alegre: Artmed; 2010.

OMS. **Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines**. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>