

Dolutegravir para o tratamento
de gestantes vivendo com HIV

Nº 515
fevereiro/2020



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 gestantes vivendo com HIV

Brasília – DF
(2020)



2020 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.

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

Coordenação Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis – CGIST/DCCI/SVS/MS

Revisão

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



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.	10
Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	13
Quadro 3. Custos dos tratamentos de início de TARV durante a gestação	14
Quadro 4. Impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, de dolutegravir 50 mg para início de TARV durante a gestação com dados da Tabela 1.	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Projeção da população de grávidas.....	16
---	----



GLOSSÁRIO

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
AIO	Análise de impacto orçamentário
ARV	Antirretroviral
CHEERS	Padrões consolidados para o relato de avaliações econômicas em saúde (<i>Consolidated health economic evaluation reporting standards</i>)
CV-HIV	Carga viral do HIV
DIU	Dispositivo intrauterino
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOU	Diário Oficial da União
DTG	dolutegravir
DTN	Defeitos de tubo neural
EFZ	efavirenz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-TB	Coinfecção HIV e tuberculose
INI	Inibidores da Integrase
IP	Inibidores da protease
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo
MVHIV	Mulheres vivendo com HIV
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
RAL	raltegravir
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TV-HIV	Transmissão Vertical do HIV



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	3
2.	RESUMO EXECUTIVO	4
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	7
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
3.2	Tratamento recomendado	8
4.	A TECNOLOGIA	9
4.1	Descrição.....	9
4.2	Ficha técnica.....	9
4.3	Preço proposto para incorporação	10
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	10
5.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	11
6.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	12
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	13
7.1	Resultados.....	15
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
8.1	População	15
8.2	Impacto orçamentário.....	16
9.	IMPLEMENTAÇÃO.....	19
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	20
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	21
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	26
14.	DECISÃO.....	27
15.	REFERÊNCIAS.....	28



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das informações apresentadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dolutegravir (DTG) 50 mg para o tratamento de gestantes vivendo com HIV, visando avaliar a alteração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: dolutegravir sódico 50 mg (Tivicay®)

Indicação: Tratamento antirretroviral de pacientes gestantes vivendo com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

Introdução: O HIV, sigla em inglês para vírus da imunodeficiência humana, é um retrovírus, causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana). Em 2018, foram identificadas 4026 gestantes vivendo com HIV, com indicação de início de Terapia Antirretroviral (TARV). Para a garantir o tratamento antirretroviral nesse cenário e, conseqüentemente, prevenir a transmissão vertical do HIV (TV-HIV) o início oportuno do tratamento antirretroviral visando a indetecção da carga viral é fundamental, com esquema que permita adesão e tolerabilidade.

Pergunta: O uso de dolutegravir 50 mg, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de gestantes vivendo com HIV em início de TARV, quando comparado a raltegravir 400 mg?

Evidências científicas: O uso de inibidores de integrase na gestação não estava indicado no PCDT de HIV em adultos, de 2017, devido às incertezas sobre a segurança no uso dos mesmos - os estudos iniciais haviam destacado uma possível ligação entre a DTG e os defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mulheres que usaram o medicamento no momento da concepção. Em um levantamento realizado por Zash *et al.* (2019) em Botsuana, a prevalência de defeitos do tubo neural associados ao uso do dolutegravir (DTG) foi de 0,30%. O inquérito feito pela Coorte Nacional de estudo do dolutegravir e desfechos gestacionais no Brasil foi realizado com mulheres vivendo com HIV (MVHIV) que engravidaram com uso de antirretroviral (ARV) contendo em seus esquemas DTG, efavirenz (EFZ) ou raltegravir (RAL). Um total de 1.468 MVHIV foram incluídas, sendo 382 exposições ao DTG e 1.086 exposições ao EFZ ou ao RAL e não houve nenhum achado de defeitos de tubo neural (DTN) em ambos os grupos analisados. Estudos de modelagem sobre riscos e benefícios do DTG em MVHIV com potencial reprodutivo em início de TARV sugerem que as vantagens do DTG em maior e mais rápida supressão viral materna, menor transmissão sexual e menor TV-HIV superam os riscos relacionados a DTN.

Recomendações internacionais: Em 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou diretrizes consolidadas atualizadas sobre o uso de medicamentos antirretrovirais para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV. Na atual recomendação, foi reafirmado o papel do DTG como antirretroviral preferencial nos esquemas de primeira linha, devido ao declínio dos DTN estimados nos referidos estudos observacionais citados acima. Além disso, possui



eficácia comprovada em alcançar maior supressão viral e menor chance de descontinuidade, comparado com esquemas contendo efavirenz.

Avaliação econômica: Não há estudos de comparação direta entre dolutegravir 50 mg e raltegravir 400 mg para o tratamento de gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação; porém, estudos em população não gestante mostraram não inferioridade do DTG comparado ao RAL. Por isso, optou-se por uma análise de custo-minimização. O dolutegravir 50 mg em substituição ao raltegravir 400 mg mostrou-se menos custoso, na análise de custo-minimização, com uma economia de 6.566,78, por gestante vivendo com HIV que inicia tratamento durante a gestação.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário da substituição do raltegravir 400 mg duas vezes ao dia por dolutegravir 50 mg uma vez ao dia, no esquema inicial de TARV de gestantes, demonstrou uma economia de - R\$ 24.908.344,38 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\$ 124.846.181,19 com dolutegravir 50 mg como medicamento de escolha para início de TARV na gestação.

Considerações: Dolutegravir 50 mg é um medicamento antirretroviral já incorporado no SUS para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. A partir do estudo de Zash e colaboradores (2019) observou-se que dolutegravir 50 mg apresentou risco de 0,3% de defeitos de tubo neural, comparados com 0,1% na população geral. Já no estudo de Pereira et al. (2019), no Brasil não houve casos de DTN em 382 casos de exposição periconcepcional ao DTG. Resultados similares ao inquérito brasileiro foram encontrados nos levantamentos realizados na França e no Canadá. Quanto à avaliação econômica, dolutegravir 50 mg em substituição ao raltegravir 400 mg se mostrou menos custoso, na análise de custo-minimização.

Recomendação Preliminar da Conitec: os membros do Plenário da Conitec avaliaram os novos estudos de segurança publicados, inclusive no Brasil, que mostraram que não houve casos de defeitos de tubo neural ou outros eventos adversos graves com o uso do dolutegravir, além da recomendação da OMS que propõe o uso deste medicamento, como o tratamento de primeira e segunda linha preferido para mulheres grávidas e com potencial para engravidar. Assim, a Conitec, em sua 83ª reunião ordinária deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável pela ampliação de uso, no SUS, do dolutegravir para tratamento antirretroviral de pacientes gestantes vivendo com HIV.

Consulta pública: O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 74/2019 entre os dias 16/12/2019 e 16/01/2020. Foram recebidas 91



contribuições, sendo 4 técnico-científicas e 87 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar, que foi a de ampliar no SUS o uso do dolutegravir para gestantes vivendo com HIV, a partir do segundo trimestre de gestação.

Recomendação Final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 05 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação do uso do dolutegravir para tratamento de gestantes vivendo com HIV a partir do segundo trimestre de gestação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 506/2020.

Decisão: Ampliar o uso do dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 4, publicada no Diário Oficial da União nº 44, seção 1, página 130, em 5 de março de 2020.



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+.

Com base no cruzamento dos sistemas de dados do HIV com Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), realiza-se o levantamento anual de gestantes vivendo com HIV, incluindo aquelas que já estavam em TARV, as que iniciaram durante a gestação e as que não iniciaram, conforme exposto na tabela abaixo. Para esta análise, está exposto na Tabela 1 o quantitativo de gestantes com indicação de início de TARV (soma das gestantes que iniciaram TARV e as que não iniciaram TARV durante aquela gestação), por ano, entre os anos de 2013 a 2018.

TABELA 1 - QUANTITATIVO DE GESTANTES COM INDICAÇÃO DE INÍCIO DE TARV POR ANO, ENTRE OS ANOS DE 2013 A 2018, NO BRASIL

Ano	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Gestantes com indicação de início de TARV	3631	4553	4312	3953	4073	4026

FONTE: DCCI/SVS/MS

Dados brasileiros publicados no Boletim Epidemiológico HIV/AIDS demonstram diminuição na taxa de detecção de aids em menores de cinco anos, que tem sido utilizada como indicador proxy para o monitoramento da TV-HIV. Observou-se queda na taxa nos últimos dez anos, que passou de 3,5 casos/100.000 habitantes em 2007 para 2,0 casos/100.000 habitantes em 2017, o que corresponde a uma queda de 42% (1). Um dos fatores que possibilitaram a queda na taxa de TV-HIV foi a recomendação de tratamento antirretroviral para todas as gestantes, além de intervenções como testagem universal para HIV no pré-natal e no parto, uso de zidovudina injetável durante o parto, profilaxia pós-exposição da recém-nascido e inibição da lactação.

Para a garantir o tratamento antirretroviral das gestantes vivendo com HIV e, consequentemente, prevenir a TV-HIV, são fundamentais o diagnóstico precoce, o acolhimento e a vinculação ao serviço de saúde, o início oportuno do tratamento antirretroviral visando a indetecção da carga viral no menor tempo possível, além de um esquema terapêutico que permita adesão e tolerabilidade dessa gestante. Em gestações planejadas, com intervenções realizadas adequadamente durante o pré-natal, o parto e a amamentação, o risco de transmissão vertical do HIV é reduzido a menos de 2% (2).



3.2 Tratamento recomendado

A terapia antirretroviral é recomendada para a pessoa vivendo com HIV (PVHIV), independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico, com benefícios quanto à redução da morbimortalidade, da TV-HIV. A TARV está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+ no momento do início do tratamento (2).

Para mulheres com HIV admitidas precocemente no pré-natal (ainda durante o primeiro trimestre de gestação), assintomáticas, sem IO e com LT-CD4+ acima de 350 céls/mm³, deverá ser abordada, simultaneamente à importância da adesão, a possibilidade de iniciar TARV apenas após o término do primeiro trimestre – levando-se em consideração que, para qualquer droga, não há completa segurança quanto à exposição fetal no primeiro trimestre da gestação, a despeito da importância da TARV para a saúde materna e da diminuição significativa da chance de ocorrência de TV-HIV. Portanto, essa decisão deverá ser tomada em conjunto com a equipe assistente e a MVHIV, com base nos cenários clínicos e nas evidências científicas disponíveis (2).

O risco de transmissão vertical do HIV é determinado pela carga viral do HIV (CV-HIV) materna, pelo uso de TARV durante a gestação e pela relação entre o tempo de uso de TARV efetiva e o parto. A supressão da CV-HIV é um fator determinante na redução da transmissão vertical. O uso de TARV durante a gravidez reduz a taxa de TV-HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%, quando se alcança a supressão da CV-HIV materna (CV-HIV plasmática <50 cópias/mL) próxima ao parto (2).

Em gestantes que não fizeram uso de TARV, o esquema preferencial inicial deve ser: Lamivudina + Tenofovir + Raltegravir (3TC + TDF + RAL). A recomendação do uso de inibidor de integrase como droga de escolha para composição do esquema preferencial de gestantes em início de tratamento uniformiza a escolha da TARV preferencial para início de tratamento no Brasil. RAL deverá ser administrado na dose habitual de 400mg, em duas tomadas diárias, associado às demais drogas de composição do esquema TARV (2).

Os consensos mais recentes que abordam gestantes vivendo com HIV recomendaram Inibidores da Integrase (INI) como opção de tratamento preferencial, pois apresentam vantagens importantes em comparação a outras classes para a composição do esquema de mulheres gestantes no Brasil: trata-se de uma medicação potente para a diminuição rápida da CV-HIV, um dos principais fatores de impacto na redução da TV do HIV, especialmente no terceiro trimestre de gestação; os INI possuem boa barreira genética. Inicialmente, não há



evidência de resistência transmitida a essa classe no Brasil; são medicamentos de boa tolerabilidade e perfil favorável em relação a efeitos adversos, o que tem impacto direto na adesão ao esquema de TARV; possuem relativamente menos interações medicamentosas (2).

O início da TARV com esquema contendo 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 (3).

O antirretroviral (ARV) dolutegravir 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 gestantes contraindica o uso de DTG.

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 gestantes vivendo com HIV.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada de Tivicay® é de 50 mg, uma vez ao dia.



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.

Gravidez: Não existem estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso de Tivicay® em gestantes. O efeito na gravidez humana é desconhecido. Estudos de toxicidade reprodutiva em animais mostraram que o dolutegravir atravessa a placenta. Tivicay® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto. **Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.**

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\$ 3,6946 por comprimido do medicamento, que condiz com o valor da unidade de DTG 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 gestantes vivendo com HIV em início de TARV, 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 gestantes vivendo com HIV em início de TARV
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 gestantes vivendo com HIV em início de TARV, quando comparado a raltegravir 400 mg?

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A recomendação do uso de inibidor de integrase como droga de escolha para composição do esquema preferencial de gestantes em início de tratamento uniformiza a escolha da TARV preferencial para início de tratamento no Brasil.

O PCDT de HIV adulto, em 2017, recomendou como terceira droga preferencial o DTG para todas as PVHIV, contudo ainda sem recomendação para uso em gestantes, em função de poucos dados de segurança até aquele momento. A revisão sistemática de Hill *et al.* levantou dados de seis estudos de vigilância de eventos adversos gestacionais ou anomalias congênitas com uso de DTG durante a gestação, identificando 442 nascidos vivos, com 16 anomalias congênitas, a mais comum sendo polidactilia, sem relatos de DTN. Concluindo que não há risco aumentado de desfechos gestacionais adversos ou anomalias congênitas com uso de DTG durante a gestação (4).

Uma análise de bancos de dados de farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde, do Reino Unido, da agência europeia e dos Estados Unidos realizada por van de Ven *et al.* identificou seis casos de DTN relacionados com exposição periconcepcional do DTG. Contudo, dadas as fragilidades de se encontrar um denominador de número total de exposições, não é possível calcular uma prevalência dessa ocorrência (5).

Em 2018, foi emitida uma nota pela OMS após resultado preliminar de estudo Tsepamo, realizado em Botsuana, que associou uso de DTG no período periconcepcional com a ocorrência de defeito de tubo neural (DTN). Como resposta a essa sinalização, tendo em vista a continuidade do referido estudo e vigilâncias construídas em outros países avaliando a mesma questão e necessidade de tornar essa sinalização em política de saúde, condicionou-se o uso do DTG em MVHIV à utilização concomitante de métodos contraceptivos seguros (laqueadura tubária ou DIU) (3,6).

Nesse interim, foram conduzidos estudos para avaliar o impacto da exposição precoce do feto ao DTG. Na análise final do estudo Tsepamo, a prevalência de defeitos do tubo neural associados ao uso do DTG declinou de 0,94% para 0,30%, porém ainda permanece maior, com significância estatística, comparado com outras exposições de ARV (7). Contudo, além de Botsuana, que não possui política nacional de fortificação alimentar com folato, a maioria dos



relatos vem de países com política de fortificação com folato, o que diminui consideravelmente a prevalência de DTN na população geral (8,9).

O inquérito feito pela Coorte Nacional de estudo do dolutegravir e desfechos gestacionais no Brasil foi realizado com MVHIV que engravidaram com uso de ARV contendo em seus esquemas DTG, EFZ ou RAL dentro de cerca de 8 semanas da data estimada da concepção, entre janeiro de 2015 e maio de 2018. Um total de 1.468 MVHIV foram incluídas, sendo 382 exposições ao DTG e 1.086 exposições ao EFZ ou ao RAL e não houve nenhum achado de DTN em ambos os grupos analisados (10).

O Programa Canadense de Vigilância Perinatal do HIV avaliou taxa de anomalias congênitas em neonatos nascidos de MVHIV entre os anos de 2007 e 2017. Houve 80 neonatos nascidos de mães em uso de DTG no primeiro trimestre gestacional, sem achados de DTN (11). A avaliação do banco de dados de farmacovigilância da França levantou 49 casos de exposição a DTG durante o primeiro trimestre gestacional e encontraram duas anomalias congênitas e nenhum caso de DTN (12). Dados da coorte de HIV em Frankfurt mostraram que não houve DTN em neonatos de 52 gestantes vivendo com HIV que receberam esquema antirretroviral contendo inibidor de integrase (48 com RAL e 4 com DTG) (13).

Estudos de modelagem sobre riscos e benefícios do DTG em MVHIV com potencial reprodutivo em início de TARV sugerem que as vantagens do DTG em maior e mais rápida supressão viral materna, menor transmissão sexual e menor transmissão vertical superam os riscos, como DTN, ganho de peso associado ao DTG e suas consequências (14–16)

Levando-se em consideração que, para qualquer droga, não há completa segurança quanto à exposição fetal no primeiro trimestre da gestação, o DTG não é recomendando para início de terapia no primeiro trimestre de gestação (2). Para gestantes a partir do segundo trimestre de gestação, quando já houve completa formação do tubo neural, propõe-se que o esquema antirretroviral de escolha para início de tratamento deva ser tenofovir / lamivudina + DTG 50 mg uma vez ao dia.

6. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Em 2019, a OMS publicou diretrizes consolidadas atualizadas sobre o uso de medicamentos antirretrovirais para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV. Na atual recomendação, foi reafirmado o papel do DTG como antirretroviral preferencial nos esquemas de primeira linha, devido ao declínio dos DTN estimados nos referidos estudos observacionais



citados acima. Além disso, possui eficácia comprovada em alcançar maior supressão viral e menor chance de descontinuidade, comparado com esquemas contendo Efavirenz (9).

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Não há estudos de comparação direta entre dolutegravir 50 mg e raltegravir 400 mg, para o tratamento de gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação.

Estudos publicados avaliando estes fármacos isoladamente sugerem que são similares em redução de carga viral e, como os estudos de segurança mostraram risco muito baixo ou nenhum risco de defeitos de tubo neural em neonatos de mulheres tratadas com DTG, os fármacos foram considerados semelhantes (17,18). Ademais, estudos em população não gestantes mostraram não inferioridade do DTG comparado com RAL (19,20).

Por isso, optou-se por uma análise de custo-minimização, na qual se avalia apenas os custos dos medicamentos. 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 (21,22).

Para obtenção dos custos, verificaram-se as compras públicas de raltegravir 400 mg e dolutegravir 50 mg feitas pelo Departamento de Logística em Saúde, do Ministério da Saúde - Departamento de Logística em 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 nove meses – considerando diagnóstico de HIV no início da gestação, o tratamento será iniciado somente a partir do segundo trimestre com o RAL e, posteriormente, terá até 03 meses após o parto para realização da troca para outro ARV.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (21). Para aumentar a transparência do estudo econômico realizado, as principais informações foram sumarizadas de acordo com os Padrões consolidados para o relato de avaliações econômicas em saúde (CHEERS - *Consolidated health economic evaluation reporting standards*) (23,24).

QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.

População-alvo	Gestantes com HIV
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Raltegravir
Horizonte temporal	9 meses
Taxa de desconto	Não aplicada
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos



Moeda Reais (R\$)

População-alvo

O estudo incluiu gestantes em tratamento de HIV.

Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde.

Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

Raltegravir: medicamento disponível no SUS para tratamento de gestantes com HIV.

Dolutegravir: medicamento avaliado para substituir a TARV com raltegravir.

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 9 meses que compreende o período da gestação (2º trimestre) até 3 meses após o parto.

Estimativa de recursos e custos

Para obtenção dos custos, verificaram-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 (DOU). No Quadro 3 são apresentados os valores unitários dos medicamentos e o custo do tratamento durante nove meses – considerando diagnóstico de HIV no início da gestação, o tratamento será iniciado somente a partir do segundo trimestre com o RAL e, posteriormente, terá até três meses após o parto para realização da troca para outro ARV.

QUADRO 3. CUSTOS DOS TRATAMENTOS DE INÍCIO DE TARV DURANTE A GESTAÇÃO

Medicamento	Apresentação farmacêutica	Preço Unitário	Doses diárias	Nº de unidades por tratamento ³	Custo do tratamento ³
Raltegravir	Comprimido 400 mg	R\$ 14,00 ¹	2	540	R\$ 7.564,32
Dolutegravir	Comprimido 50 mg	R\$ 3,69 ²	1	270	R\$ 997,54

¹ Valor referente ao contrato nº 99/2009, constante no processo 25000.107046/2019-06.

² Valor referente ao contrato nº 3/2019, constante no processo 25000.225888/2018-50.

³ Tratamento com duração de nove meses (270 dias).

Eficácia

Não foram encontrados estudos que avaliaram comparativamente os dois fármacos avaliados em gestantes. A partir do estudo de Zash e colaboradores (2019) observou-se que



dolutegravir 50 mg, apresentou risco de 0,3% de defeitos de tubo neural, comparados com 0,1% na população geral. Já no estudo de Pereira et al. (2019), no Brasil não houve casos de DTN em 382 casos de exposição periconcepcional ao DTG (10). Resultados similares ao inquérito brasileiro foram encontrados nos levantamentos realizados na França e no Canadá (10).

Considerando que a recomendação da OMS propõe o uso deste medicamento, como o tratamento de primeira e segunda linha preferido para mulheres grávidas e com potencial para engravidar, e, mesmo que não tenha sido encontrado estudos comparativos,

7.1 Resultados

A partir dos valores apresentados pelo Quadro 3, a custo-minimização demonstrou que o tratamento com dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia, possibilitaria uma economia de R\$ 6.566,78, por gestante vivendo com HIV. Assim, esta opção terapêutica se mostrou menos custosa do que o tratamento com raltegravir 400 mg duas vezes ao dia pelo período de nove meses.

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 observada.

Concluimos que, considerando os novos dados de segurança do DTG em gestantes publicados, a efetividade semelhante e os custos de tratamento muito inferior ao RAL, o dolutegravir mostra-se como uma opção viável para o tratamento de gestantes no Brasil, na perspectiva do SUS.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 População

Considerando os levantamentos mostrados na Tabela 1, foi realizada uma projeção da população de grávidas com HIV elegíveis para o uso de TARV para compor o primeiro cenário da análise de impacto orçamentário (AIO).

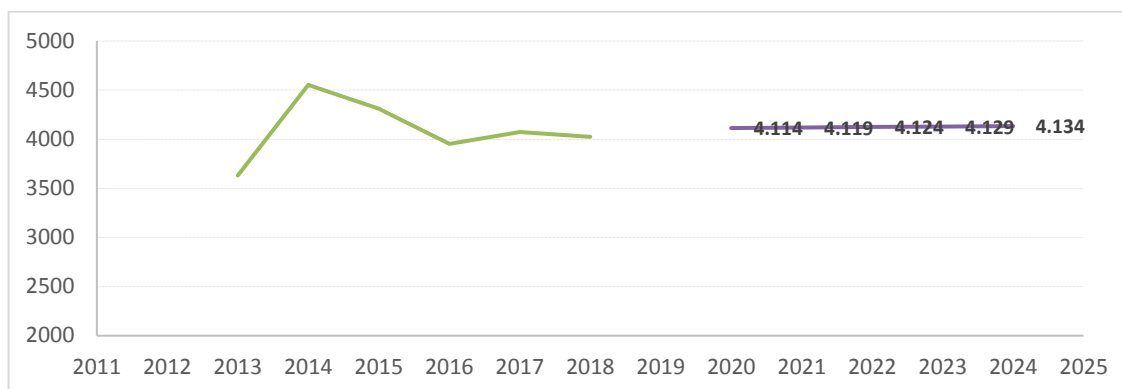


FIGURA 1. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO DE GRÁVIDAS

A população projetada conforme o levantamento dos dados da tabela 1 foi de 4.114 gestantes com HIV no primeiro ano a 4.134 gestantes no quinto ano.

8.2 Impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário de dolutegravir 50 mg gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação foram considerados os valores das últimas aquisições de RAL 400 mg e DTG 50 mg, pelo DLOG, Ministério da Saúde. Os valores de custo e do tratamento num período de nove meses estão descritos na tabela 2.

TABELA 2. CUSTO DOS TRATAMENTOS

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	540	R\$ 7.564,32
Dolutegravir	Comprimido 50 mg	R\$ 3,6946 ²	1	270	R\$ 997,54

1 Valor referente ao contrato nº 99/2009, constante no processo 25000.107046/2019-06.

2 Valor referente ao contrato nº 3/2019, constante no processo 25000.225888/2018-50.

3 Tratamento com duração de nove meses (270 dias).

Como a proposta da SVS/MS é de que dolutegravir 50 mg seja uma tecnologia substitutiva no tratamento de gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação, 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.

No Quadro 4 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 no tratamento de gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento



durante a gestação geraria uma economia de R\$ -24.908.344,38 no primeiro ano (2020) e ao final de cinco anos (2020-2024) a economia acumulada seria de -R\$ 124.846.181,19 com DTG como medicamento de escolha para início de TARV na gestação.



Quadro 4. Impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, de dolutegravir 50 mg para início de TARV durante a gestação com dados da Tabela 1.

Cenário Base						
Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	Acumulado
Raltegravir 400 mg	R\$ 29.007.084,63	R\$ 29.042.540,52	R\$ 29.077.996,41	R\$ 29.113.452,31	R\$ 29.148.908,20	R\$ 145.389.982,07
Dolutegravir 50 mg	-	-	-	-	-	-
Cenário Proposto						
Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	Acumulado
Raltegravir 400 mg	-	-	-	-	-	-
Dolutegravir 50 mg	R\$ 4.098.740,25	R\$ 4.103.750,21	R\$ 4.108.760,18	R\$ 4.113.770,14	R\$ 4.118.780,11	R\$ 20.543.800,89
Impacto Incremental	- R\$ 24.908.344,38	- R\$ 24.938.790,31	- R\$ 24.969.236,24	- R\$ 24.999.682,17	- R\$ 25.030.128,09	- R\$ 124.846.181,19



Em qualquer um dos cenários o dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia, continuaria gerando uma importante economia na substituição do raltegravir no tratamento de pacientes coinfectados com tuberculose e HIV (HIV-TB).

9. IMPLEMENTAÇÃO

O medicamento DTG 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 gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação, 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 durante o período gestacional pela ausência de evidências científicas no momento de sua atualização. Assim, as gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação não são tratadas com DTG 50 mg, sendo o RAL 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 das gestantes vivendo com HIV que iniciam tratamento durante a gestação. Para isto, foram demonstradas as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do DTG, visando a alteração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde.

A partir do estudo de Zash e colaboradores (2019) observou-se que dolutegravir 50 mg, apresentou risco de 0,3% de defeitos de tubo neural, comparados com 0,1% na população geral. Já no estudo de Pereira *et al.* (2019), no Brasil não houve casos de DTN em 382 casos de exposição periconcepcional ao DTG (10). Resultados similares ao inquérito brasileiro foram encontrados nos levantamentos realizados na França e no Canadá. Apesar de risco aumentado, os benefícios relacionados ao uso do DTG superam tais riscos. Além disso, a utilização desta tecnologia foi recomendada pela OMS.



Quanto à avaliação econômica, DTG em substituição ao RAL se menos custoso na análise de custo-minimização, com uma economia de R\$ 6.566,78, por gestante vivendo com HIV que inicia tratamento durante a gestação. O impacto orçamentário da tecnologia demonstrou uma economia de R\$ 24.908.344,38 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\$124.846.181,19 com dolutegravir 50 mg como medicamento de escolha para início de TARV na gestação.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da Conitec reconheceram que após a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais, que contraindica o uso de DTG em gestantes, foram publicados novos estudos que avaliaram a segurança deste medicamento em gestantes, inclusive no Brasil, cujos resultados mostraram que não houve casos de defeitos do tubo neural ou outros eventos adversos graves. Ainda, em 2019, com base em novas evidências que avaliam benefícios e riscos do medicamento, a OMS recomendou o uso do DTG, como o tratamento de primeira e segunda linha preferido para todas as populações, incluindo mulheres grávidas e com potencial para engravidar. De acordo com a OMS, os estudos iniciais haviam destacado uma possível ligação entre a DTG e os defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mulheres que usaram o medicamento no momento da concepção. Essa possível preocupação de segurança foi com base nos dados relatados em 2018 por Botsuana e colaboradores, que encontrou quatro casos de defeitos do tubo neural em 426 mulheres que engravidaram enquanto tomavam DTG. Novos dados de dois grandes ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança de DTG na África mostraram que os riscos de defeitos do tubo neural são significativamente menores do que o sugerido pelos estudos iniciais.

Além dos novos dados de segurança, o Plenário entende que o Ministério da Saúde realiza monitoramento constante de efeitos adversos associados à exposição perinatal aos ARV.

A partir destes resultados, os membros do Plenário consideraram que, com os novos dados de segurança e a economia gerada com a substituição do raltegravir pelo dolutegravir, este último seria uma opção viável para tratamento de gestantes com HIV no Brasil.

Pelo exposto, a Conitec, em sua 83ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2019, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação



preliminar favorável pela ampliação de uso, no SUS, do dolutegravir para tratamento antirretroviral de pacientes gestantes vivendo com HIV.

12. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 74/2019 entre os dias 16/12/2019 e 16/01/2020. Foram recebidas 91 contribuições, sendo 4 técnico-científicas e 87 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://Conitec.gov.br>).

Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição 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 preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 87 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de Rio Grande do Sul e São Paulo (ambos com 17 contribuições) e Minas Gerais (n=11) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme apresentado na tabela 6.



TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DO ESTADO DE ORIGEM DAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO PARA CONSULTA PÚBLICA 74/2019

Estados	Total de contribuições
Amapá	1
Amazonas	2
Bahia	6
Ceará	3
Distrito Federal	2
Espírito Santo	1
Goiás	3
Maranhão	1
Mato Grosso	1
Mato Grosso do Sul	3
Minas Gerais	11
Pará	4
Paraíba	1
Paraná	2
Pernambuco	2
Rio de Janeiro	6
Rio Grande do Norte	1
Rio Grande do Sul	17
Santa Catarina	2
São Paulo	17
Sergipe	1
Total	87

Da distribuição das categorias que contribuíram, os profissionais de saúde (n= 55) contemplaram a maioria das contribuições e os interessados no tema (n = 20) conforme ilustrado na Figura 5.

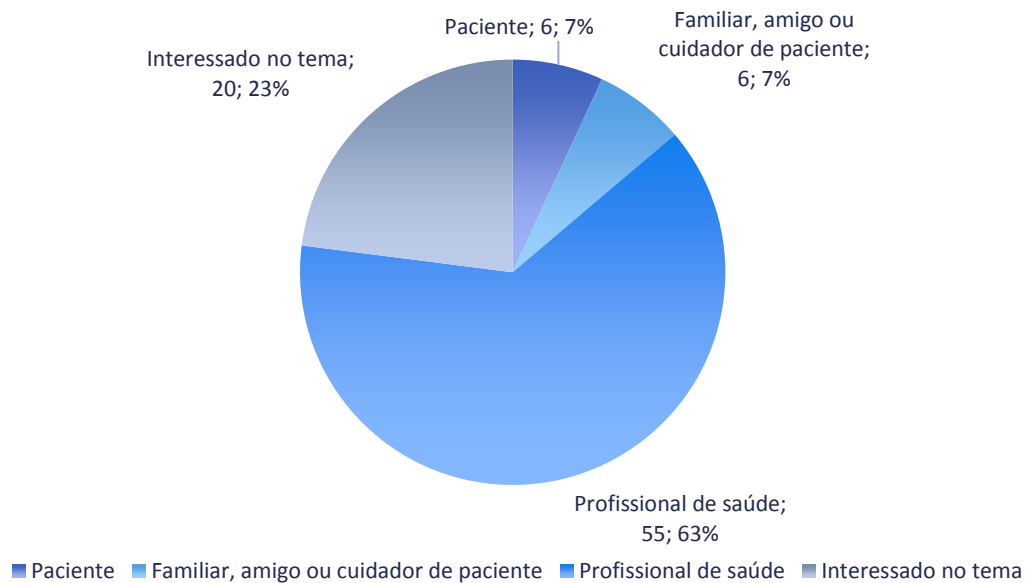


FIGURA 2 - CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

– Opiniões sobre a decisão preliminar da Conitec

Das 87 contribuições, 87% concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. 7% não concordaram e nem discordaram; 6% discordaram.

Do total de contribuições que concordaram (n=76), houve 28 comentários. Os principais argumentos para ampliação do DTG para GVHIV estão apresentados na figura 6. A eficácia do DTG e a possibilidade de acesso a mais uma opção terapêutica para GVHIV foram as principais justificativas para concordância.

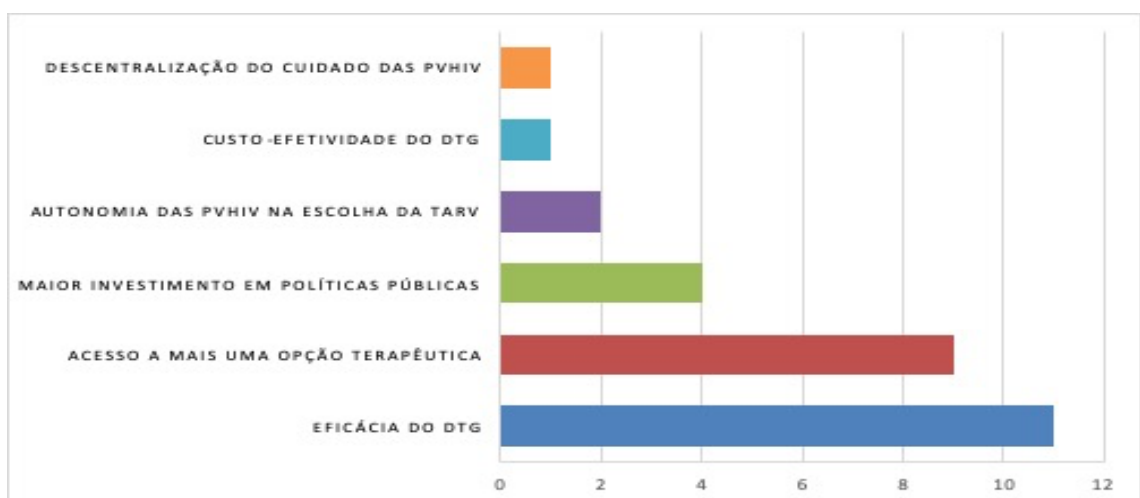


FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS ARGUMENTOS PARA CONCORDÂNCIA COM O RELATÓRIO PRELIMINAR DA CONITEC



As contribuições que não concordaram e nem discordaram com a decisão inicial de ampliação do DTG para GVHIV estão transcritas abaixo:

Necessidade de maior aprofundamento dos estudos de segurança dos medicamentos para mulheres vivendo com HIV com potencial reprodutivo.

Há necessidade de mais pesquisas para confirmar que não há NENHUM efeito teratogênico nos fetos e futuras crianças. Já existem relatos de efeitos perigosos nesse público. Não devemos admitir nenhum caso, principalmente porque existem outras drogas mais seguras.

Já as contribuições que discordaram da decisão preliminar estão transcritas abaixo:

Há diversas pesquisas demonstrando alterações no tubo neural em fetos, tanto que não é indicado seu uso em mulheres em idade fértil.

A OMS coloca o uso desse antirretroviral por gestantes em alerta devido a possível associação com casos de má formação fetal, enquanto as pesquisas não forem concluídas este medicamento não deve ser utilizado como 1º opção para essa população.

Até onde se sabe o dolutegravir pode causar mal formações fetais.

Acho que são necessários mais estudos sobre a segurança dessa medicação antes de liberar seu uso em gestantes

Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes

Houve 04 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, dos estados de Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo e Santa Catarina, com uma contribuição cada.

As contribuições técnicas foram feitas por dois profissionais de saúde e duas sociedades médicas (Sociedade Brasileira de Infectologia e Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro).

Todas as contribuições foram favoráveis à decisão preliminar da Conitec. Os argumentos apresentados para concordarem com a recomendação preliminar da Conitec são apresentados abaixo:



Estudos ratificando segurança do medicamento no segundo e terceiro trimestres de gestação, portanto sugiro que o momento de introdução do DTG seja definido no PCDT e nos fluxogramas.

Sugiro restrição do DTG em mulheres que queiram engravidar ou no primeiro trimestre de gestação.

02 casos de defeito de tubo neural notificados que foram expostos na atualização da nota informativa 10/2018.

Nesse contexto de consulta pública para ampliação do uso de DTG em GVHIV a partir do segundo trimestre e devido à necessidade de atualizar a recomendação de uso de antirretrovirais em MVHIV, o DCCI atualizou a nota informativa 10/2018, disponível em <https://siclom.aids.gov.br>.

Os principais pontos da nota, expostos para a plenária da Conitec, são:

- MS foi notificado de dois casos de DTN em que houve exposição ao DTG período periconcepcional. Esses casos ocorreram após o período do estudo de coorte e análise dos dados apresentados no relatório Conitec referente à consulta pública 74/2019.
- Ainda não se pode afirmar que o uso periconcepcional de DTG aumenta o risco de DTN no Brasil.
- O ARV DTG segue compondo o esquema preferencial para início de TARV, inclusive entre as MVHIV. Ele segue sendo **contraindicado** uso de DTG para mulheres que desejam engravidar e no 1º trimestre de gestação.
- Segue sendo recomendado uso de método contraceptivo associado ao uso do DTG em MVHIV com potencial reprodutivo.
- Está em andamento uma investigação ativa dos desfechos gestacionais de todas as MVHIV que possam ter engravidado em uso de DTG entre junho de 2018 a fevereiro de 2019, via coordenações estaduais e municipais de HIV. Os resultados dessa investigação serão amplamente divulgados após finalização.

Essa nota informativa responde os questionamentos feitos na consulta pública em relação ao uso de DTG em MVHIV com potencial reprodutivo e no primeiro trimestre.

Foi exposta também na 85ª reunião ordinária a proposta de recomendação para TARV em GVHIV, caso houvesse ampliação do uso do DTG nesse cenário e contendo as sugestões que foram feitas na consulta pública. A proposta de atualização apresentada foi:

- O esquema preferencial para gestantes em início de tratamento deve ser: Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + DTG, com a ressalva de o DTG ser iniciado somente após 12 semanas de gestação. **Contraindicado no primeiro trimestre de gestação.**



- Para mulheres com HIV admitidas precocemente no pré-natal (ainda durante o primeiro trimestre de gestação), assintomáticas, sem Infecções Oportunistas e com contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm: iniciar TARV apenas após o término do primeiro trimestre, haja vista que, para qualquer droga, não há completa segurança quanto à exposição fetal no primeiro trimestre da gestação.
- Para gestantes que necessitam iniciar TARV ainda no primeiro trimestre para sua própria saúde – gestantes sintomáticas, apresentando IO e com LT-CD4+ menor ou igual de 350 céls/mm³, o terceiro antirretroviral de escolha deve ser Efavirenz, se genotipagem pré tratamento mostrando sensibilidade, ou um IP/r, preferencialmente a combinação ATV/r.
- Para todas as MVHIV que desejem engravidar e para as GVHIV admitidas no primeiro trimestre: suplementar ácido fólico na dose de 400 microgramas/dia (0,4 mg/dia), mantendo até a 12ª semana de gestação;
- Para todas as GVHIV: adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física, perda de peso e interrupção do tabagismo; da vinculação e acesso da MVHIV à saúde sexual e reprodutiva para prevenção de gestações não planejadas.

Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar, que foi a de ampliar no SUS o uso do dolutegravir para gestantes vivendo com HIV, a partir do segundo trimestre de gestação.

13.RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 05 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação do uso do dolutegravir para tratamento de gestantes vivendo com HIV a partir do segundo trimestre de gestação.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 506/2020.



14.DECISÃO

PORTARIA Nº 4, DE 4 DE MARÇO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso do dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Ampliar o uso do dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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

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

DENIZAR VIANNA ARAUJO



15. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Boletim Epidemiológico - HIV Aids. Secr Vigilância em Saúde Dep Vigilância, Prevenção e Control das Infecções Sex Transm do HIV/Aids e das Hepatites Virais. 2018;
2. Brasil. Prevenção da transmissão vertical de hiv, sífilis e hepatites virais. 2017. 252 p.
3. Brasil. Manejo da infecção pelo hiv em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo. 2018. 412 p.
4. Hill A, Clayden P, Thorne C, Christie R, Zash R. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. *J virus Erad.* 2018;4(2):66–71.
5. Ven NS Van De, Pozniak AL, Levi JA, Clayden P, Garratt A, Redd C, et al. Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. 2019;(Xx):1–8.
6. Mofenson LM, Pozniak AL, Wambui J, Raizes E, Ciaranello A, Clayden P, et al. Optimizing responses to drug safety signals in pregnancy: the example of dolutegravir and neural tube defects. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(7):1–5.
7. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019;NEJMoa1905230.
8. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 2016;106(1):e24–34.
9. WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. <http://apps.who.int/iris>. 2019;(July).
10. Pereira G, Kim A, Jalil E, Fernandes Fonseca F, Shepherd B, Veloso VG, et al. No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. In: *JOURNAL OF THE INTERNATIONAL AIDS SOCIETY. JOHN WILEY & SONS LTD THE ATRIUM, SOUTHERN GATE, CHICHESTER PO19 8SQ, W ...; 2019.* p. 93.
11. Money D, Lee T, O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;(May 2018):1–8.
12. Chouchana L, Beeker N, Treluyer JM. Is There a Safety Signal for Dolutegravir and Integrase Inhibitors during Pregnancy? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Aug 1;81(4):481–6.
13. Weissmann D, P. DL, P. G, G. K, P. K, C. K, et al. Use of integrase inhibitors in HIV-positive pregnant women: Data from the Frankfurt HIV Cohort. *J Int AIDS Soc.* 2018;21:20–1.
14. Palella FJ, Rayeed N, Li J. Weight gain among virally suppressed persons who switch to InSTI-based ART. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle.* 2019.
15. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A, et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. *Lancet HIV.* 2019;6(2):e116–27.
16. WHO (World Health Organization). 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 antiretrovir [Internet]. World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>
17. Brites C, Nóbrega I, Luz E, Travassos AG, Lorenzo C, Netto EM. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women. *HIV Clin Trials.* 2018;19(3):94–100.
18. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical review: review of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(2):153–61.
19. Cahn P. Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: Dolutegravir. Vol. 12, *Current Opinion in HIV and AIDS.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 318–23.
20. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldjakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.*



- 2013;382(9893):700–8.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 22. Rascati KL. Introdução à farmacoeconomia. Artmed Editora; 2009.
 23. 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.
 24. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2017 Oct 1;26(4):895–8.