



Brasília, DF | Dezembro de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Fostensavir trometamol 600 mg** para o tratamento de indivíduos adultos  
vivendo com HIV multirresistentes aos antirretrovirais

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do Relatório**

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE

DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAS – CCATES/UFMG

Álex Brunno do Nascimento Martins

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Isabela Rossi

Ludmila Peres Gargano

Roberto Lúcio Muniz Júnior

Augusto Afonso Guerra Júnior

Francisco de Assis Acurcio

Juliana Alvares-Teodoro

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aramís Tupiná

#### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Andrea Brígida de Sousa

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Revisão**

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/ DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## MARCO LEGAL

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 análise da Comissão deve ser baseada em 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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.

A Conitec é composta por 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, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

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 a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 3

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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 demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## Lista de Siglas

<b>Sigla</b>	<b>Descrição</b>
ACE	Análise de custo-efetividade
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMSTAR-2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIO	Análise de impacto orçamentário
ARV	Antirretroviral
BPS	Banco de Preços em Saúde
CCRS	Co-receptor de quimiocina C-C tipo 5
CADTH	Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
EACS	Sociedade Clínica Europeia de AIDS
ECR	Ensaio clínico randomizado
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IP	Inibidor de protease
INI	Inibidor de integrase
IV	Intravenoso
NE	Não estimado
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
ITRNN	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
ITRN	Inibidores nucleosídeo da transcriptase reversa
PBS	Esquema de benefícios farmacêuticos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PTC	Parecer Técnico-Científico
PVHA	Pessoas que vivem com HIV/Aids
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
ROB 2.0	Risk of Bias Tool
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SMC	Consórcio Escocês de Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TBO	Terapia de base otimizada

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 5

## Lista de figuras

Figura 1. Mecanismo de ação fostensavir .....	17
Figura 2. Fluxograma de identificação dos estudos por meio de bases e registros .....	45
Figura 3. Desenho do estudo BRIGHTE .....	49
Figura 4. Avaliação do Risco de Viés no grupo randomizado .....	53
Figura 5. Avaliação do Risco de Viés no grupo não-randomizado .....	53
Figura 6. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos medidos durante a randomização .....	58
Figura 7. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos medidos após a perda dos efeitos da randomização .....	59
Figura 8. Contagem de células CD4+ na linha de base .....	75
Figura 9 . Proporções de ARV na TBO descritas no estudo pivotal BRIGHTE. ....	75
Figura 10 . Análise de custo-efetividade .....	85
Figura 11. Análise do limiar de disposição a pagar para o fostensavir .....	86
Figura 12. Quantidades aferidas e projetadas de PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil .....	96

## Lista de Quadros

Quadro 1. ARVs aprovados na RENAME .....	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	17
Quadro 3. Custo mensal Fostensavir trometamol.....	19
Quadro 4. Estudos incluídos para avaliação da eficácia, efetividade e segurança.....	20
Quadro 5. Medicamentos para o tratamento de pessoas adultas convivendo com HIV multirresistente. ....	27
Quadro 6. Síntese qualidade da evidência GRADE. ....	41
Quadro 7. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).....	42
Quadro 8. Estratégias de busca de evidências em base de dados .....	44
Quadro 9. Artigos excluídos na segunda fase de elegibilidade .....	46
Quadro 10. Artigos excluídos na busca manual.....	47
Quadro 11. Estudos incluídos .....	47
Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade .....	74
Quadro 13. Contagem de linfócitos T-CD4+ na linha de base. ....	77
Quadro 14. Resposta virológica a partir da contagem de linfócitos T-CD4+ na linha de base.....	77
Quadro 15. Probabilidade de Aids a partir da contagem de linfócitos T-CD4+.....	78
Quadro 16. Custos considerados no modelo.....	78

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 6

Quadro 17. Probabilidades e custos mensais de tratamento de infecções oportunistas que levam à internação de pessoas com Aids .....	80
Quadro 18. Custo com esquema de resgate de PVHA com múltiplas falhas (Cenário atual).....	94
Quadro 19. Cenário considerado para cálculo de população elegível ao fostensavir no ano de 2023.....	94
Quadro 20. Estimativa de população elegível ao fostensavir no ano de 2023 em cada um dos três cenários considerados.....	95

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Análise de custo-efetividade de fostensavir para tratamento de adultos que vivem com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes de antirretrovirais.....	84
Tabela 2. Análise de limiar de preço do fostensavir.....	85
Tabela 3. Quantidades aferida e projetada de PVHA com 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil e definição da população elegível ao fostensavir.....	96
Tabela 4. Padrões de difusão propostos do market share utilizado na AIO do fostensavir em seus três cenários.....	97
Tabela 5. Estimativa da população elegível ao uso do fostensavir para cada situação, conforme <i>market share</i> ..	97
Tabela 6. Resultado da análise de impacto orçamentário para a análise principal (em R\$).....	99

# SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	11
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	12
4.	INTRODUÇÃO.....	14
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	14
	4.2 Diagnóstico e classificação da doença.....	14
	4.3 Tratamento recomendado .....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
	5.1 Preço e custo do tratamento.....	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	19
	6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	21
	Variação da contagem de RNA viral .....	21
	Resposta virológica.....	21
	Variação na contagem de CD4+ .....	22
	Qualidade de vida.....	22
	Adesão ao tratamento .....	22
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	22
	Falha virológica.....	22
	Ocorrência de morte.....	23
	Ocorrência de eventos adversos.....	23
	6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) .....	24
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	24
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	24
	7.1 Avaliação econômica .....	24
	7.2 Impacto orçamentário.....	25
8.	ACEITABILIDADE.....	26
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	26
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	27
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	28
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	30
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	31
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	33

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 8



REFERÊNCIAS .....	34
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	39
1. APRESENTAÇÃO .....	40
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE .....	40
3. RESUMO EXECUTIVO .....	41
4. CONTEXTO .....	42
4.1 Objetivo do parecer .....	42
4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico .....	42
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA .....	42
5.1 População .....	43
5.2 Intervenção .....	43
5.3 Comparador .....	43
5.4 Desfechos .....	43
5.5 Tipos de estudo .....	44
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	44
6.1 Termos de busca e bases de dados .....	44
6.2 Seleção de estudos .....	44
6.3 Caracterização dos estudos selecionados .....	47
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	52
7.1 Análise de risco de viés .....	52
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	54
8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	54
Variação da contagem de RNA viral .....	54
Resposta virológica .....	54
Variação na contagem de CD4+ .....	55
Qualidade de vida .....	55
Adesão ao tratamento .....	56
8.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	56
Falha virológica .....	56
Ocorrência de morte .....	56
Ocorrência de eventos adversos .....	57
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	57
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	66
REFERÊNCIAS .....	68
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	72

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.9

1.	APRESENTAÇÃO .....	73
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	73
3.	INTRODUÇÃO.....	74
4.	MÉTODOS .....	74
	4.1 Descrição e racional do modelo .....	74
	4.2 População-alvo .....	76
	4.3 Perspectiva .....	76
	4.4 Comparadores .....	76
	4.5 Horizonte temporal .....	76
	4.6 Taxa de desconto.....	76
	4.7 Desfechos de saúde.....	77
	4.8 Estimativa de recursos e custos .....	78
	4.9 Premissas do modelo.....	84
	4.10 Resultados .....	84
	4.11 Análise de sensibilidade – Abordagem da Fronteira da Eficiência.....	85
	REFERÊNCIAS .....	87
	ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário.....	91
1.	APRESENTAÇÃO .....	92
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	92
3.	INTRODUÇÃO.....	93
4.	MÉTODOS .....	93
	4.1 Perspectiva .....	93
	4.2 Horizonte temporal .....	93
	4.3 Preço proposto para incorporação.....	93
	4.4 Custos de tratamento.....	93
	4.5 População .....	94
	4.6 Comparador.....	96
	4.7 Market share .....	96
5.	RESULTADOS.....	97
6.	LIMITAÇÕES .....	100
	REFERÊNCIAS .....	101

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.10

## 1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à avaliação da incorporação do fostensavir trometamol 600mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV, multirresistentes aos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta demanda é advinda do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do fostensavir, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Fostensavir trometamol 600 mg

**Indicação:** Tratamento de infecção por HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana tipo 1) multirresistente a antirretrovirais (ARVs) em adultos, que apresentaram falha terapêutica a pelo menos quatro classes de ARVs disponíveis atualmente no SUS.

**Demandante:** Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS).

**Introdução:** O HIV-1 é um vírus que apresenta em seu envelope viral a glicoproteína gp120, capaz de se ligar aos receptores CD4+ dos linfócitos T do hospedeiro, inviabilizando o funcionamento normal ou levando à destruição das células do sistema imune da pessoa vivendo com esse agente infeccioso. No contexto do tratamento contra o vírus, as quasiespécies de HIV-1 podem sofrer uma ou mais mutações genéticas que afetam a atividade de um ou mais ARVs que já foram efetivos anteriormente, processo que é denominado resistência. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), observa-se em diversos países que a resistência atinge mais de 10% dos indivíduos em início ou reinício do tratamento contra o HIV.

**Pergunta:** Fostensavir 600 mg é eficaz, custo-efetivo e seguro no tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistente aos ARVs?

**Evidências clínicas:** A partir da pergunta de pesquisa, foi desenvolvida estratégia de busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e EMBASE. A busca realizada resultou em 318 publicações. Foram inicialmente excluídas 72 por serem duplicatas. Posteriormente, foram excluídas outras 220 após triagem. Após leitura dos textos completos, chegou-se ao resultado de cinco publicações elegíveis, todas fruto do ensaio clínico randomizado de fase III, BRIGHTE. Foram relatados os desfechos de média de redução de carga viral, resposta virológica, falha virológica, variação média de linfócitos T CD4+, eventos adversos, morte, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Em geral, o nível de certeza das evidências foi classificado como baixo, com risco de viés grave.

**Avaliação econômica:** Utilizando um modelo de árvore de decisão, foi realizada uma análise para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do fostensavir 600 mg para pessoas vivendo com HIV-Aids, adultos e com multirresistência a pelo menos quatro classes terapêuticas de antirretrovirais desde que combinado a pelo menos um ARV totalmente ativo para um ano. O modelo comparou o fostensavir à terapia de base otimizada (TBO) apresentada no estudo pivotal BRIGHTE. A partir destas evidências recuperadas, foi possível construir o modelo com apenas um único desfecho, a resposta terapêutica em um ano de acompanhamento, definida como: contagem <40 cópias de RNA viral/ml. O fabricante enviou ao Ministério da Saúde proposta comercial de USD39,58 por comprimido. Após conversão do valor proposto para Real, a análise de custo-efetividade resultou em um custo de R\$ 163.402,21 para fostensavir e R\$ 23.271,60 para a TBO, em um ano de tratamento. O uso do fostensavir implicou em custo incremental de R\$ 140.130,61, com efetividade incremental de 0,54 para taxa de resposta terapêutica, com razão de custo efetividade incremental de R\$ 260.127,37 por resposta terapêutica. Com base na abordagem da fronteira da eficiência, entendeu-se que a razão de custo-efetividade incremental do fostensavir não deveria exceder o valor atualmente gasto pelo SUS, acrescido dos 54% de benefício adicional. Assim, o valor máximo de aquisição anual do fostensavir deveria ser R\$ 19.819,83 para que seja considerado custo-efetivo.

**Análise de impacto orçamentário:** Foram projetados dois cenários de incorporação para a difusão do fostensavir: conservador e moderado. No cenário de difusão conservador (*market share* 10% ao ano), o impacto da incorporação do fostensavir em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 65.109.874,58, de 2024 a 2028 respectivamente. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário conservador foi R\$ 185.241.468,80. No cenário de difusão moderado (*market share* 20% ao ano), o impacto da incorporação em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 117.197.774,25,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.12

de 2024 a 2028. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário de difusão moderado foi R\$ 310.435.446,95.

**Recomendações internacionais:** O NICE emitiu parecer desfavorável à incorporação do fostensavir para o tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistentes aos ARVs. A agência não aprovou o uso do medicamento associado a outros ARVs. O CADTH recomendou o reembolso do fostensavir em combinação a outros antirretrovirais. Entretanto, a agência reforça que a avaliação econômica apresentada possui limitações importantes, como o método não transparente para modelar a história natural de pessoas com HIV-Aids. Além disso, foi questionada a incerteza acerca da durabilidade da resposta terapêutica a longo prazo do fostensavir.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas duas tecnologias para o tratamento de pessoas adultas convivendo com HIV multirresistente. Lenacapavir, que está registrado nas agências EMA e FDA, e ibalizumabe, com registro na FDA.

**Perspectiva do paciente:** A chamada pública nº 30/2023 ficou aberta entre 14 e 24 de agosto de 2023. Duas pessoas se inscreveram. O representante titular contou que tem 50 anos e há 25 vive com HIV. Acredita já ter usado todas as classes de medicamentos por conta da multirresistência do HIV aos ARV, chegando a ficar sem opção terapêutica por cinco ou seis anos. Atualmente utiliza a combinação maraviroque, dolutegravir, tenofovir, lamivudina, darunavir e ritonavir, com a qual consegue obter a supressão da carga viral. Ressaltou que quem vive com HIV há muito tempo corre o risco de ficar sem opção de medicamentos e que a incorporação de novas tecnologias pode beneficiar pessoas como ele.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV-Aids multirresistentes a terapia antirretroviral. Considerou-se a oportunidade de uma opção terapêutica aos indivíduos multirresistentes, a capacidade das Câmaras Técnicas Estaduais e da área técnica do Ministério da Saúde no monitoramento dos benefícios clínicos e dos eventos adversos do fostensavir e a expectativa de uma nova proposta de preço encaminhada pela empresa durante a consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana tipo 1) é um vírus que apresenta em seu envelope viral a glicoproteína gp120, capaz de se ligar aos receptores CD4 dos linfócitos T do hospedeiro impedindo seu funcionamento normal e levando à destruição das células do sistema imune do indivíduo infectado<sup>1,2</sup>. A história natural da infecção por HIV resulta em um quadro de imunodeficiência com grande suscetibilidade a doenças oportunistas, até atingir seu estágio mais avançado e potencialmente fatal, a Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida)<sup>2,3</sup>.

A fase aguda da infecção ocorre durante as primeiras semanas após o contágio e é autolimitada. Neste período a carga viral aumenta, a contagem de linfócitos T-CD4+ declina e o indivíduo pode apresentar sintomas similares aos de outras infecções virais. A fase sintomática se desenvolve após um período de latência clínica, sendo possível observar quadros de perda ponderal, anemia, leucopenia e diminuição dos linfócitos T-CD4+ (entre 200 e 300 células/mm<sup>3</sup>). A progressão da infecção resulta na Aids, caracterizada pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias, dada a progressiva redução na contagem de linfócitos T-CD4+<sup>2,4</sup>.

Segundo estimativas da *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), em 2021, cerca de 38,4 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo. No mesmo ano, cerca de 650 mil pessoas morreram em decorrência de doenças relacionadas à Aids mundialmente<sup>5</sup>.

No Brasil, de 2007 a junho de 2022, foram registrados 434.803 casos de infecção pelo HIV. A região que mais notificou casos foi a Sudeste, com um total de 183.901 (42,3%) casos, seguida pela região Nordeste com 89.988 (20,7%) casos. Entre janeiro de 1980 e junho de 2022, 1.088.536 casos de Aids haviam sido identificados no Brasil<sup>6</sup>. Dados fornecidos pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, mostraram que entre 1996 e 2020 foram registrados 291.944 óbitos em todo o Brasil por causas relacionadas à Aids<sup>7</sup>.

No contexto do tratamento contra o vírus, as quasiespécies de HIV podem sofrer uma ou mais mutações genéticas que afetam a atividade de um ou mais antirretrovirais (ARVs) que já se mostraram efetivos anteriormente, processo que é denominado resistência<sup>8,9</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), observa-se em diversos países que a resistência à nevirapina ou ao efavirenz (dois ARVs) atinge mais de 10% dos indivíduos em início ou reinício do tratamento contra o HIV<sup>9</sup>. Na literatura não existe uma clara definição para a expressão “pessoas multirresistentes ao tratamento contra o HIV”. Apesar disso, sabe-se que são pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) que apresentam histórico de falha virológica a múltiplos tratamentos devido à resistência viral, intolerância aos ARVs e outros problemas relacionados à segurança<sup>10</sup>.

### 4.2 Diagnóstico e classificação da doença

Os imunoenaios são utilizados há muito tempo para a detecção de infecção por HIV. Inicialmente pouco específicos e de baixa sensibilidade, os imunoenaios foram aprimorados, sendo que os modelos de última geração têm a capacidade de detectar todas as classes de anticorpos específicos anti-HIV, com uma janela diagnóstica (período entre

a infecção e o aparecimento ou detecção de um marcador da infecção) de aproximadamente 15 dias. Atualmente estão disponíveis os testes rápidos, imunoenaios simples que utilizam como amostra sangue ou fluido oral do paciente, gerando resultados em até 30 minutos<sup>11,12</sup>.

Testes complementares são utilizados para o auxílio e confirmação dos resultados obtidos em testagens preliminares. Tais testes apresentam diferentes princípios, sendo alguns exemplos: western blot (WB), imunoblot (IB), imunoenaios de linha (LIA) e testes moleculares<sup>11</sup>.

Diagnósticos por detecção direta do HIV são realizados por testes amplificadores de ácidos nucleicos, utilizados para a detectar a infecção em crianças menores de 18 meses ou adultos durante a fase aguda da infecção, quando a detecção de anticorpos não é possível<sup>11</sup>.

O HIV é classificado seguindo uma hierarquia de tipos, grupos, subtipos e sub-subtipos. Essa classificação é filogenética e se dá por meio de análises das sequências de nucleotídeos do vírus. Dentre os tipos, tem-se o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 divide-se nos grupos M, N, O e P. Dentro do grupo M, por exemplo, existem os subtipos A, B, C, D, F, G, H, J e K<sup>11</sup>. Embora também ocorram infecções por outros tipos e subtipos de HIV, no Brasil, na maioria das vezes, as infecções são do tipo HIV-1, com subtipo M. As diferentes classificações filogenéticas do HIV resultam em variações nos aspectos clínicos da doença e na dinâmica da transmissão viral<sup>11</sup>.

#### 4.3 Tratamento recomendado

O tratamento de infecções por HIV é feito com o uso de ARVs que compõem a terapia antirretroviral (TARV). Existem diferentes classes de ARVs, tais como: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de integrase (INI), inibidores de fusão (IF) e antagonistas da CCR5<sup>13</sup>.

A TARV deve ser iniciada de modo imediato em PVHA. Via de regra, o tratamento deve incluir três ARVs, sendo dois deles inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos (ITRN/ITRNT) em associação com um terceiro de outra classe<sup>13</sup>.

A relação dos medicamentos aprovados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)<sup>14</sup> para o tratamento de HIV encontra-se no Quadro 1.

**Quadro 1. ARVs aprovados na RENAME**

Classe	Medicamento
Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e nucleotídeos (ITRNT)	Abacavir (ABC), Lamivudina (3TC) e Zidovudina (AZT). Tenofovir (TDF).
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN)	Efavirenz (EFV), Etravirina (ETV), Nevirapina (NVP).
Inibidores da protease (IP)	Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV) e Ritonavir (RTV).
Inibidores da integrase (II)	Raltegravir (RAL) e Dolutegravir (DTG).
Inibidores de fusão (IF)	Enfuvirtida (T20).
Antagonistas da CCR5 (Correceptor de quimiocina C-C tipo 5)	Maraviroque (MVC).

Fonte: Adaptado RENAME, (2022)<sup>14</sup> e BRASIL, (2023)<sup>13</sup>.

No Brasil, conforme orientações que constam no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, publicado em 2023, o esquema inicial de tratamento é feito a partir da associação de dois ITRN/ITRNT, preferencialmente lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) associados a um inibidor de integrase (INI), priorizando o dolutegravir (DTG)<sup>13</sup>.

Durante o uso do esquema inicial, pode ocorrer falha virológica. Segundo o PCDT, dois marcos podem caracterizar a falha virológica. O primeiro marco é a ocorrência de carga viral detectável em PVHA após seis meses do início ou modificação da TARV. O segundo marco é a ocorrência de carga viral detectável em PVHA que mantenham carga viral indetectável. A ocorrência de um marco ou de outro definem a falha virológica<sup>13</sup>.

A falha virológica, quando confirmada, deve ser sucedida por teste de genotipagem. No teste são pesquisadas resistências virais aos ARVs, o que direciona o esquema de resgate a ser instituído. O esquema de resgate aumenta as chances de supressão viral. O PCDT direciona a escolha do esquema de resgate à falha inicial e orienta sobre a terapia de resgate a ser estabelecida após múltiplas falhas aos ARV. Neste caso, há de se considerar ARVs ativos contra o vírus (de acordo com interpretação do teste de genotipagem). Os ARVs previstos nesta situação são seis: darunavir/ritonavir, dolutegravir, etravirina, maraviroque e enfuvirtida<sup>13</sup>.

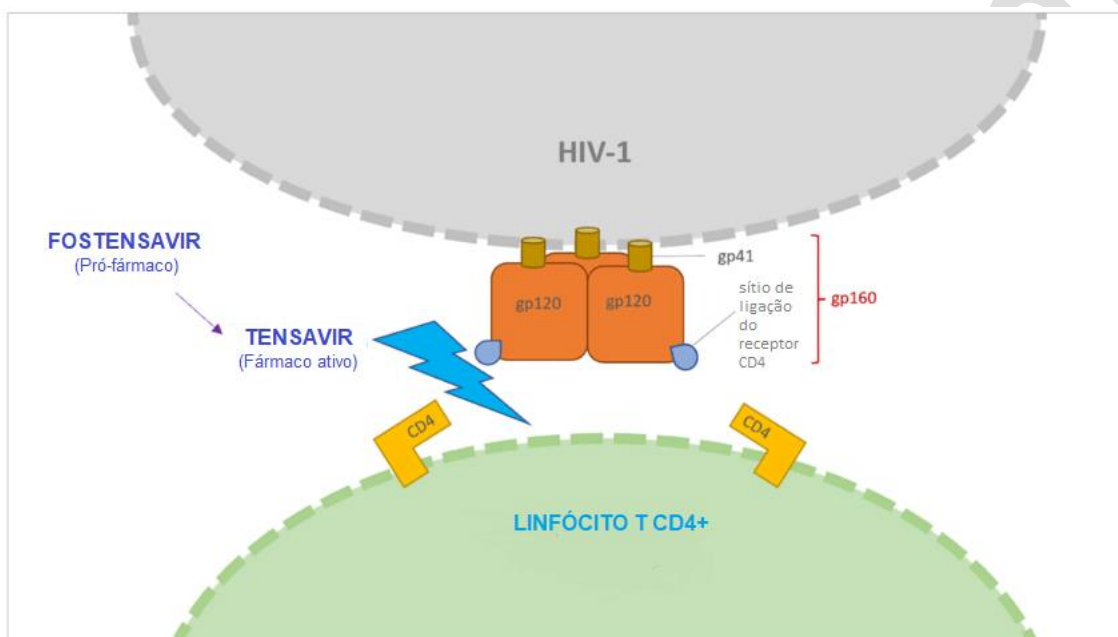
## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O fostensavir trometamol é um pró-fármaco do tensavir. O pró-fármaco foi desenvolvido como alternativa à baixa solubilidade em água e às baixas taxas de absorção do fármaco ativo, sendo apresentado sob a forma de comprimidos de liberação prolongada, a fim de otimizar suas características farmacocinéticas<sup>15</sup>. Seu uso é indicado no tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistentes<sup>16</sup>. Após a absorção pelas membranas da borda em escova do intestino, o fostensavir trometamol é hidrolisado por fosfatases alcalinas, dando origem ao seu ativo metabólico. Ao



contrário dos ARVs antagonistas de CCR5<sup>1</sup>, o fostensavir se liga diretamente ao vírus, agindo antes da ligação e fusão com o correceptor. O fármaco, ao se ligar ao domínio externo da glicoproteína do envelope viral gp120 impede a mudança conformacional necessária para a interação do vírus com os receptores de superfície dos linfócitos T-CD4+, inibindo o processo de replicação viral (Figura 1) O fostensavir não apresenta resistência cruzada com outras classes de antirretrovirais, podendo também ser administrado independentemente do tropismo viral exercido pelo HIV-1<sup>17</sup>.

**Figura 1. Mecanismo de ação fostensavir**



Fonte: Adaptado de Muccini et al. (2022)<sup>17</sup>.

O medicamento foi desenvolvido pela GSK/ViiV Healthcare Company e registrado em 2020 pela *Food and Drug Administration* (FDA), e aprovado no Brasil em 2021 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para indivíduos adultos que vivem com HIV multirresistente<sup>18</sup>.

**Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

<b>Tipo</b>	Antirretroviral
<b>Princípio ativo</b>	Fostensavir trometamol
<b>Nome comercial</b>	Rukobia®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 600mg
<b>Detentor do registro</b>	GlaxoSmithKline Brasil LTDA

<sup>1</sup> Expresso na superfície de células linfócitos T-CD4+, é o principal correceptor utilizado pelo HIV como mecanismo de entrada e infecção de células do sistema imune do hospedeiro.

<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	É indicado, em associação com outros antirretrovirais, para o tratamento de adultos com infecção por HIV-1 multirresistente para os quais não é possível, de outra forma, criar um regime antiviral supressivo
<b>Indicação proposta</b>	É indicado, em associação com outros antirretrovirais, para o tratamento de adultos com infecção por HIV-1 multirresistente para os quais não é possível, de outra forma, criar um regime antiviral supressivo
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<b>Dosagem recomendada:</b> um comprimido de 600 mg administrado por via oral, duas vezes ao dia com ou sem alimento. <b>Contraindicação de uso concomitante com indutores fortes de CYP450 (CYP)3A:</b> a coadministração com indutores fortes de CYP3A pode diminuir consideravelmente as concentrações plasmáticas de fostensavir, podendo ocasionar perda da resposta virológica
<b>Patente</b>	O produto possui Processo nº 908749198 com data de depósito em 12/12/2014, data da concessão do registro em 23/05/2017 com vigência até 23/05/2027. <a href="https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950">https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950</a>

Fonte: Adaptado (ANVISA, 2023; FDA, 2020; Ministério da Economia, Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2023))<sup>19</sup>

**Contraindicações:** O uso do fostensavir é contraindicado em pessoas que apresentam hipersensibilidade ao pró-fármaco fostensavir ou a outros componentes da fórmula do medicamento. É contraindicado ainda em indivíduos que estão em uso de fortes indutores do citocromo P450 (CYP)3A (medicamentos como carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fitoterápicos como *Hypericum perforatum*, dentre outros)<sup>16</sup>.

**Cuidados e Precauções:** Algumas pessoas, a depender das condições imunológicas, podem desenvolver síndrome da reconstituição imune (SRI) durante a fase inicial da terapia antirretroviral composta por fostensavir. Trata-se de uma resposta inflamatória a infecções residuais de microorganismos como *Mycobacterium avium* e citomegalovírus. Pode ainda haver distúrbios autoimunes como síndrome de Guillain-Barré e hepatite autoimune. Devido à ocorrência de prolongamento do intervalo QTc, principalmente em participantes dos estudos clínicos que utilizaram quatro vezes mais a dose recomendada de fostensavir, deve-se ter cautela durante o uso do medicamento em pessoas com histórico do prolongamento, nos casos em que há administração em conjunto com outro medicamento que sabidamente oferece risco de Torsade de Pointes, quando o fostensavir é administrado em indivíduos com doença cardíaca preexistente e no caso do uso em idosos. Tendo sido observada importante elevação das transaminases hepáticas em indivíduos co-infectados com hepatite B ou C, recomenda-se o monitoramento dos marcadores e avaliação do início ou manutenção do tratamento contra hepatite B ao iniciar a terapia com fostensavir. O fostensavir pode se envolver em interações medicamentosas quando administrado junto com certos medicamentos. As interações podem levar à redução da exposição do fostensavir com redução do efeito (e possível desenvolvimento de resistência) e ao aumento da exposição ao fostensavir causando prolongamento do intervalo QTc<sup>16</sup>.

**Eventos adversos:** O tratamento com fostensavir pode levar à SRI, elevação das transaminases hepáticas em pessoas co-infectadas com hepatite B ou C e HIV. Houve relatos de prolongamento do intervalo QTc em participantes dos estudos clínicos que utilizaram doses quatro vezes maiores que a recomendada, 2.400mg duas vezes ao dia<sup>16</sup>, e em menos de 1%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>18</sup>

dos indivíduos que utilizaram a dose recomendada do fostensavir e que descontinuaram o tratamento ao longo de 48 semanas<sup>20</sup>. Nos estudos, outros eventos adversos observados até 96 semanas em 3% a 10% dos participantes foram diarreia, cefaleia, dor abdominal, dispepsia, fadiga, rash cutâneo e distúrbio do sono.

## 5.1 Preço e custo do tratamento

O fostensavir trometamol 600 mg encontra-se registrado como Rukobia® pela *Glaxosmithkline* (GSK) Brasil na apresentação de comprimidos revestidos de liberação prolongada, frasco com 60 comprimidos.

O custo do medicamento, segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em agosto de 2023, para o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% foi de R\$ 14.007,42. Para Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem imposto R\$ 12.506,63 e Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Produtos (ICMS) 18% R\$ 17.552,85 (

Quadro 3).

No dia 29 de setembro de 2023, a fabricante GSK apresentou uma proposta comercial para o fostensavir trometamol 600mg. O preço proposto foi de USD 39,58. Considerando a cotação do dólar comercial no dia 04 de outubro de 2023 (R\$ 4,9705), o custo unitário por comprimido foi de R\$ 196,73 e o custo mensal do tratamento R\$ 11.803,80 (

Quadro 3).

**Quadro 3. Custo mensal Fostensavir trometamol**

Medicamento	PMVG 0% (mensal)	PMVG sem impostos (mensal)	PMVG 18% (mensal)	Proposta comercial (mensal)
Fostensavir trometamol 600 mg – frasco com 60 comprimidos	R\$ 14.007,42	R\$ 12.506,63	R\$ 17.552,85	R\$ 11.803,80

Fonte: CMED, 2023<sup>21</sup>; Proposta comercial GSK.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste trabalho foi avaliar eficácia, efetividade e segurança do fostensavir 600 mg no tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistentes aos ARVs, com vistas à sua possível incorporação ao SUS.

Para avaliação de eficácia, efetividade e segurança do fostensavir, foram incluídos cinco estudos que relataram os resultados em 48, 96 e 240 semanas. Todos os estudos incluídos são referentes ao ensaio clínico de fase 3 BRIGHTE (

Quadro 4).

**Quadro 4. Estudos incluídos para avaliação da eficácia, efetividade e segurança**

Autor (ano)	Tempo de acompanhamento	Desfechos avaliados
Kozal <i>et al.</i> (2020)	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança média, em log<sub>10</sub> de RNA do HIV-1;</li> <li>- Resposta virológica (RNA HIV-1 &lt;40 cópias/mL);</li> <li>- Ocorrência de EA;</li> <li>- Média da alteração na contagem de linfócitos T-CD4;</li> <li>- Falha virológica (RNA HIV-1 &gt;400 cópias/mL);</li> <li>- Mortalidade.</li> </ul>
Latailade <i>et al.</i> (2020)	96 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta virológica (RNA HIV-1 &lt;40 cópias/mL);</li> <li>- Média da alteração na contagem de linfócitos T-CD4;</li> <li>- Ocorrência de EA;</li> <li>- Mortalidade.</li> </ul>
Ackerman <i>et al.</i> (2021) <sup>a</sup>	96 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta virológica (RNA HIV-1 &lt;40 cópias/mL);</li> <li>- Média da alteração na contagem de linfócitos T-CD4;</li> </ul>
Anderson <i>et al.</i> (2022)	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adesão ao tratamento</li> <li>- Qualidade de vida</li> </ul>
Aberg <i>et al.</i> (2023)	240 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta virológica (RNA HIV-1 &lt;40 cópias/mL);</li> <li>- Média da alteração na contagem de linfócitos T-CD4;</li> <li>- Mudança média, em log<sub>10</sub> de RNA do HIV-1;</li> <li>- Ocorrência de EA;</li> <li>- Mortalidade.</li> </ul>

a. Análise de subgrupo conforme idade, raça, sexo e localização geográfica.

Legenda: EA: Eventos adversos.

Fonte: Elaboração própria.

O estudo BRIGHTE (NCT02362503)<sup>22</sup> é o ensaio clínico de fase 3 que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do fostensavir no tratamento de PVHIV-1 multirresistentes. O estudo BRIGHTE acompanhou 371 participantes, adultos, com falha ao regime ARV confirmado com (RNA do HIV-1 >400 cópias/mL) e utilizando pelo menos um ARV totalmente ativo, em pelo menos uma, mas não mais que duas classes de ARVs e que pudessem ser combinados para formar um novo regime de tratamento. Para este estudo, não foram considerados como ARV totalmente ativo medicamentos contraindicados ou que já provocaram algum evento adverso (EA) nos participantes. A definição de ARV totalmente ativo envolveu a realização de testes de resistência viral.

Os participantes do estudo BRIGHTE, inicialmente foram alocados em duas coortes, randomizada e não randomizada. Na coorte randomizada, durante oito dias, os participantes foram divididos em dois grupos. No primeiro grupo, os participantes receberam fostensavir 600mg duas vezes ao dia e o ARV em regime de falha. O segundo grupo recebeu placebo e o ARV em regime de falha. Ao final do oitavo dia, ocorreu a quebra da randomização e cegamento, e todos os participantes da coorte randomizada receberam fostensavir 600mg duas vezes ao dia e terapia base otimizada (TBO), caracterizada como a terapia com melhores chances de sucesso, de acordo com o perfil resistência e histórico de tratamento<sup>23</sup>. A coorte não randomizada teve início a partir do 9º dia de tratamento. Neste grupo os participantes receberam fostensavir 600mg duas vezes ao dia e nenhum ou não mais que um ARV totalmente ativo (Figura 3) **Figura 3.**

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente.

## 6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

### Variação da contagem de RNA viral

A variação da contagem de RNA viral foi avaliada ao final do oitavo dia de tratamento para a coorte randomizada. A análise considerou a mudança média da variação da contagem de RNA viral entre a linha de base e o oitavo dia de tratamento. Na coorte randomizada, a redução média de RNA viral foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) na comparação entre o grupo fostensavir, redução de 0,79  $\log_{10}$  (intervalo de confiança (IC) 95%: -0.885 - -0.698) cópias/mL, e o grupo placebo, redução de 0,17  $\log_{10}$  (IC 95%: -0,326, - -0,007) cópias/mL<sup>20</sup>.

### Resposta virológica

A resposta virológica foi considerada como contagem de RNA de HIV-1  $< 40$  cópias/mL. Em 48 semanas, 54% (IC 95%: 48% - 60%) dos participantes da coorte randomizada alcançaram resposta virológica<sup>20</sup>. Em 96 semanas, a coorte randomizada apresentou taxa de resposta de 60%<sup>24</sup>. As menores taxas de respostas foram observadas nos participantes que, no início do estudo, apresentavam carga viral igual ou maior que 100.000 cópias/mL e/ou menos que 200 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup><sup>24</sup>. Na análise de subgrupo realizada por Ackerman al. (2021)<sup>25</sup>, em 96 semanas, a resposta virológica na coorte randomizada ocorreu em maior proporção nos participantes que apresentavam na linha de base uma contagem de linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>  $\geq 200$ , 74% (IC 95%: 63% - 83%) quando comparados aos indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>  $< 20$ , 46% (IC 95%: 35% - 57%). Em 240 semanas, a coorte randomizada apresentou taxa de resposta virológica de 45%<sup>26</sup>. Os autores informaram que 24 participantes possuíam dados virológicos faltantes devido ao tratamento de COVID-19, os quais foram considerados sem resposta virológica. As taxas de resposta virológica foram menores entre os participantes que apresentavam mais de 100.000 cópias de RNA de HIV-1/mL ou contagem inferior a 50 células T-CD4+/mL.

## Variação na contagem de CD4+

A variação na contagem de CD4+ foi caracterizada como alteração na mudança média na contagem de linfócitos T-CD4+ em relação a linha de base. O desfecho foi avaliado em 48, 96 e 240 semanas. Na coorte randomizada, a mudança média em 48 semanas de tratamento foi 139 (desvio padrão:  $\pm 135$ ) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> de sangue<sup>20</sup>. Em 96 semanas, o aumento médio na contagem de linfócitos T-CD4+ para a coorte randomizada foi 205 (desvio padrão: 191) células/mm<sup>3</sup><sup>24</sup>. Em 96 semanas, os indivíduos com idade menor que 35 anos (aumento médio de 292 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>, IC 95%: 225 a 359) apresentaram aumento na contagem de CD4+ superior a faixa etária de 35 a 49 anos (aumento médio de 166 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>, IC 95%: 133 a 199)<sup>25</sup>. A análise de subgrupo por localização geográfica, demonstrou que os participantes europeus aumentaram, em média, 306 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> (IC 95%: 219 a 392). Enquanto os participantes da América do Norte aumentaram, em média 147 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> (IC 95% 112 a 182). Em 240 semanas, o desfecho foi analisado apenas para os participantes que finalizaram o acompanhamento com dados completos. Na coorte randomizada, a contagem de células se manteve estabilizada a partir da semana 192, com aumento de 296 (desvio padrão: 226) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> em relação à linha basal<sup>26</sup>.

## Qualidade de vida

Em 48 semanas, em relação a linha de base, a coorte randomizada variou a pontuação no *Functional Assessment of HIV Infection* FAHI em 5,8 (IC 95%: 2,7 – 9,0) pontos. Já na coorte não randomizada, foi observado aumento de 1,6 (IC 95%: 3,5 - 6,7) pontos. Não foi calculada a significância estatística da mudança na pontuação<sup>27</sup>.

## Adesão ao tratamento

Em 48 semanas, 57% e 32% dos participantes das coortes randomizada e não randomizada, respectivamente, descontinuaram o tratamento. O principal motivo relatado foi a falta de eficácia, 21% na coorte randomizada e 19% na coorte não randomizada. A descontinuação foi motivada pela não adesão ao tratamento em 19% e 16% das coortes randomizada e não randomizada, respectivamente. Em ambas as coortes, 16% os participantes descontinuaram a terapia devido a EA.

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Falha virológica

No estudo BRIGHTE, a falha virológica foi atrelada ao desenvolvimento de resistência ao fármaco tenofovir. Durante ou após a semana 24, a falha foi definida como o alcance de, no mínimo, 400 cópias de RNA HIV-1/mL.

Em 48 semanas, 18% dos participantes atenderam aos critérios de falha virológica na coorte randomizada<sup>20</sup>. Na coorte não randomizada, ocorreu falha em 46% dos participantes. Em 96 semanas, 23% dos participantes atenderam aos

critérios de falha virológica na coorte randomizada, enquanto que na coorte não randomizada, ocorreu falha em 49% dos participantes<sup>24</sup>. Na análise em 240 semanas, cerca de 29% dos participantes da coorte randomizada apresentaram falha virológica. Na coorte não randomizada, a falha virológica ocorreu em 54% dos participantes. A falha virológica foi mais frequente entre os participantes com pior quadro da doença no início do estudo<sup>26</sup>.

### Ocorrência de morte

Até a 48ª semana, foram registrados 4% de óbitos na coorte randomizada e 14% na não randomizada<sup>20</sup>. Dos óbitos identificados, 17 foram causados por eventos relacionados a Aids ou infecções agudas. Destes óbitos, um foi considerado pelos investigadores como relacionado a um medicamento experimental<sup>20</sup>. Em 96 semanas, foi observada a manutenção na ocorrência de óbitos (4%) na coorte randomizada. Na coorte não randomizada houve aumento em relação a 48ª semana, de 14% para 17%. Dos óbitos ocorridos em 96 semanas na coorte não randomizada, 18 (62%) estavam relacionados a Aids ou doenças infecciosas<sup>24</sup>. Cinco mortes ocorreram após os participantes abandonarem o estudo. Dentre os óbitos identificados relacionados à Aids, um caso foi considerado relacionado ao tratamento, onde o participante desenvolveu síndrome inflamatória relacionada à infecção por micobactéria atípica recorrente. A causa do óbito de outros seis participantes não foram reveladas. Em 240 semanas, foi observado aumento em relação a proporção de óbitos. Na coorte randomizada, a proporção de óbitos foi 6%, enquanto na coorte não randomizada foram 20%. Foram registrados seis óbitos após a semana 96 (três em cada coorte), dos quais cinco foram relacionados a Aids e um relacionado a infecção aguda por pneumonia<sup>26</sup>.

### Ocorrência de eventos adversos

Em Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, no 8º dia de tratamento da coorte randomizada, 43% dos participantes do grupo fostensavir apresentaram EA. No grupo placebo, a incidência foi de 35%. Em 48 semanas, 91% dos participantes apresentaram algum EA. Cerca de 31% dos indivíduos apresentaram EA graves, 5% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA. Na coorte não randomizada, ainda em 48 semanas, ocorreram EA em 97% dos participantes. 44% dos indivíduos apresentaram EA graves, 13% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA. Em 96 semanas, 92% dos participantes da coorte randomizada apresentaram algum EA, destes, 34% dos indivíduos apresentaram EA graves<sup>24</sup>. Na coorte não randomizada, observa-se que houve aumento na ocorrência de EA. Ao todo, 99% dos participantes tiveram algum evento, 49% apresentaram EA graves e 13% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA. Em 240 semanas, a proporção de EA nos indivíduos era semelhante entre as coortes. No total, 96% dos participantes apresentaram algum EA e 48% apresentaram algum EA grave. Na coorte randomizada, 45% dos participantes apresentaram algum EA grave, 6% manifestaram EA que levaram à descontinuação e 6% foram à óbito. Na coorte não randomizada, 56% dos participantes apresentaram algum EA grave, 13% manifestaram EA que levaram à descontinuação e 20% foram à óbito.

## 6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) PRO para os desfechos avaliados durante a fase de randomização, em oito dias, e para a fase sem os efeitos da randomização em 48, 96 e 240 semanas. Em geral, o nível de certeza da evidência foi classificado como baixo e com risco de viés elevado.

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em geral, os desfechos primários, considerados clinicamente relevantes para a população do estudo, demonstraram que o fostensavir quando associado a pelo menos um ARV totalmente ativo, pode oferecer aumento médio na contagem de linfócitos T-CD4+ e consequentemente auxiliar na resposta virológica a partir da redução da contagem de RNA do HIV-1 (<40 cópias/mL). Acerca dos EA, cerca 96% dos participantes apresentaram algum EA, grave ou não. O número de óbitos demonstrou ser consideravelmente maior no grupo de participantes da coorte não randomizada, em uso de fostensavir e um ARV parcialmente ativo. Isto reforça que o uso do fostensavir deve ser associado a pelo menos um ARV totalmente ativo.

# 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

## 7.1 Avaliação econômica

Para o modelo de avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) que teve o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do fostensavir para pessoas vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs. A análise foi realizada na perspectiva do SUS e considerando o horizonte temporal de um ano de tratamento.

Uma árvore de decisão foi desenvolvida para conduzir uma ACE e comparar o uso de fostensavir associado à terapia base otimizada (TBO) *versus* o tratamento TBO. Para o TBO considerou-se que o esquema pode consistir no uso simultâneo de até seis medicamentos (dolutegravir, darunavir, tenofovir, etravirina, maraviroque e enfuvirtida). Sabe-se que neste esquema, no máximo dois ARVs ainda estão totalmente ativos<sup>20</sup>.

Em ambos os braços da árvore os indivíduos iniciam no modelo conforme a faixa de contagem linfócitos T-CD4+: 0-19 céls/microlitro, 20-49 céls/microlitro, 50-99 céls/microlitro, 100-199 céls/microlitro e 200 céls/microlitro ou mais. A distribuição acerca da contagem de T-CD4+ foi baseada nos dados disponíveis no estudo de Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>.

Conforme o estudo de Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, os participantes no braço fostensavir + TBO podem ou não apresentar resposta terapêutica, definida como <40 cópias/mL de RNA HIV-1 (resposta virológica). Assumiu-se que os indivíduos que



não atingem resposta terapêutica podem desenvolver Aids ou não. Para este modelo, os participantes que atingem resposta terapêutica não desenvolvem Aids no período de um ano. Para o braço comparador, TBO, considerando a ausência de evidências para o desfecho resposta terapêutica, considerou-se que estes indivíduos manteriam com não resposta, >40 cópias/mL de RNA HIV-1. Estes indivíduos também apresentam a probabilidade de desenvolver ou não Aids conforme contagem de linfócitos T-CD4+.

Em resultado da falha terapêutica e ocorrência de Aids, foi agregado ao modelo as probabilidades de ocorrência de infecções oportunistas e morte com base na contagem de linfócitos T-CD4+<sup>28 29</sup>.

Os custos do modelo foram imputados para o tratamento ARV e custos médicos diretos para o tratamento de infecções oportunistas causadas pela Aids. Foram utilizados o Painel de Preços do Governo Federal e Banco de Preços em Saúde como fonte de dados. Os custos e parâmetros detalhados encontram-se dispostos no Anexo II deste Relatório.

Ao final, a ACE resultou em um custo de R\$ 163.402,21 para fostensavir + TBO e R\$ 23.271,60 para a TBO em um ano de tratamento. O uso do fostensavir implicou em custo incremental de R\$ 140.130,61 com efetividade incremental de 54% para taxa de resposta terapêutica (redução de carga viral), com RCEI de R\$ 260.127,37 por resposta terapêutica. Utilizando a abordagem da fronteira da eficiência e, considerando que o fostensavir oferece uma taxa de resposta 54% maior que a atual TBO, foi feita a suposição de que a RCEI do tratamento com fostensavir não deveria exceder o valor atualmente gasto pelo SUS, acrescido de 54% de benefício adicional. Assim, utilizando o limiar de disposição a pagar de R\$ 35.838,26, o valor para aquisição anual do fostensavir não deve exceder R\$ 19.819,83, para que seja considerado custo-efetivo.

## 7.2 Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada considerando a inclusão do fostensavir no SUS para o tratamento de pessoas vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs. O horizonte temporal para AIO foi de cinco anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde<sup>30</sup>.

A população da análise foi considerada a partir dos dados disponibilizados pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatite Virais. Foram considerados os indivíduos em uso da terceira linha de resgate após múltiplas falhas. Para este panorama, foram considerados 690 indivíduos no ano de 2023. A partir dessa quantidade, acrescentou-se o crescimento relativo de 0,09% ao ano para estimar a população em uso da terceira linha de resgate após múltiplas falhas entre 2024 e 2028.

Para a construção dos cenários, foram consideradas duas possibilidades de *market share*: o primeiro cenário, conservador, estimou que a difusão do fostensavir no mercado seria de 10% ao ano, atingindo 50% ao final de cinco anos; o segundo cenário, de difusão moderada, estimou que o fostensavir teria um aumento progressivo de 20% ao ano, finalizando em 90%.

Para este modelo, foi considerado o custo anual de tratamento com fostensavir 600 mg e o custo dos ARVs associados ao tratamento de resgate após múltiplas falhas, dolutegravir, darunavir, ritonavir, tenofovir, lamivudina, maraviroque e etravirina. Para o fostensavir, foi considerado o custo do tratamento conforme proposta comercial apresentada pelo fabricante, enquanto para os demais ARVs, foram considerados os custos do Painel de preços do Governo Federal e Banco de Preços em Saúde. O custo anual do tratamento, bem como os parâmetros utilizados para AIO encontram-se disponíveis no Anexo III deste Relatório.

A AIO resultou em um impacto orçamentário entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 65.109.874,58, no cenário conservador, (*market share* 10% ao ano). O impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário conservador foi R\$ 185.241.468,80. No cenário de difusão moderado (*market share* 20% ao ano), o impacto da incorporação em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 117.197.774,25. O impacto orçamentário acumulado no cenário de difusão moderada foi R\$ 310.435.446,95 em cinco anos.

## 8. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do fostensavir em comparação ao tratamento disponível no SUS para pessoas vivendo com HIV-Aids partiu do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS), que demonstrou interesse na disponibilização da tecnologia. A Nota Técnica nº 462/2022 - CGAHV/DCCI/SVS/MS menciona como possível benefício da incorporação da fostensavir o seguinte item:

- Trata-se de um novo medicamento de uma nova classe terapêutica, inibidores de ligação, que possibilita uma nova opção de tratamento para pacientes adultos multiresistentes ao HIV-1 para os quais não é possível construir um regime ARV supressor devido à resistência, intolerância ou aspectos de segurança relacionados às demais classes de antirretrovirais atualmente disponíveis no SUS e recomendados pelo PCDT de manejo do HIV em adultos.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para pessoas vivendo com HIV-Aids multiresistentes já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

No Brasil, os ARV de uso restrito disponíveis para prescrição são: enfuvirtida, etravirina e maraviroque. Quando efetivada a incorporação do medicamento fostensavir, este entrará para compor o atual quadro disponível de ARV de uso restrito, tendo sua prescrição avaliada e aprovada pela Câmara Técnica Estadual no Manejo de Antirretrovirais.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica apontam que o valor para aquisição anual do fostensavir não deve exceder R\$ 19.819,83, para que seja considerado custo-efetivo.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas adultas convivendo com HIV multirresistente. A pesquisa foi realizada em 10 de agosto de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | HIV infection AND resistant | Adult, Older Adult | Phase 3, 4.*

(ii) *Cortellis: Current development status (Indication (HIV infection) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical)).*

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificados dois medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas adultas convivendo com HIV multirresistente (Quadro 5)

**Quadro 5. Medicamentos para o tratamento de pessoas adultas convivendo com HIV multirresistente.**

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação
Lenacapavir (Sunlenca®)	Inibição do capsídeo viral	Oral e subcutânea	Fase 3	EMA e FDA: registrado em 2022 Anvisa: sem registro
Ibalizumabe (Trogarzo®)	Inibição da fusão	Endovenosa	Fase 4	FDA: registrado em 2018 EMA e Anvisa: sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Acessado em 10/08/2023 e atualizado em 24/11/2023.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

Lenacapavir (Sunlenca®) é um inibidor do capsídeo viral, disponível em comprimido revestido (300mg) e suspensão de liberação controlada para administração subcutânea (463mg)<sup>31,32</sup>. O medicamento é indicado para uso associado a outros antirretrovirais (ARV) para o tratamento de adultos com infecção pelo HIV-1 multidroga resistente (MDR), devido a falhas, intolerância ou critérios de segurança relacionados ao tratamento<sup>33</sup>. A posologia recomendada

prevê o uso combinado das duas apresentações, iniciando por 600 mg, por dia, por via oral, no D (dia) 1 e D2; 300 mg, por via oral, no D8; e 927 mg, por injeção subcutânea, no D15 e a cada seis meses a partir da data da última injeção<sup>31,32</sup>. Estudo NCT04150068, está ativo e tem por objetivo avaliar a tecnologia nessa população específica. Os resultados preliminares foram divulgados em fevereiro de 2023 e a previsão de conclusão é para 2025<sup>34</sup>. Lenacapavir foi aprovado na FDA e EMA em 2022 e não possuía registro na Anvisa até a elaboração desta seção<sup>31,32,35</sup>.

Ibalizumabe (Trogarzo<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal IgG4 inibidor de fusão humanizado direcionado ao domínio 2 da porção extracelular da proteína CD4, de uso endovenoso com dose de ataque de 2000 mg, seguida de 800 mg a cada duas semanas<sup>32</sup>. O medicamento está indicado para o tratamento de adultos convivendo com HIV-1 MDR com falha aos antirretrovirais (ARV) pela FDA desde 2018<sup>31,33</sup>. Na Europa, o fabricante solicitou a retirada definitiva do medicamento do mercado por razões comerciais em janeiro de 2023<sup>32</sup>. A tecnologia não possuía registro no Brasil<sup>35</sup> até a elaboração desta seção.

Não houve avaliações dos referidos medicamentos nas agências de avaliação de tecnologias em saúde canadense, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), ou inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)<sup>36,37</sup>.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Em junho de 2020, foi submetido para análise de incorporação o medicamento fostensavir. Em novembro de 2020, a agência emitiu um documento informando que não dará seguimento a análise de incorporação do medicamento. O painel de especialistas da agência concluiu que o uso do fostensavir associado a outro ARV teria valor limitado para o NHS<sup>38</sup>. O parecer demonstra ser desfavorável para a incorporação diante das incertezas acerca dos benefícios do medicamento.

### *Scottish Medicines Consortium (SMC)*

Em junho de 2021, a SMC<sup>40</sup> emitiu uma nota não recomendando o uso de fostensavir para pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistente, devido à ausência de apresentação de documentação que autorizasse a introdução ao mercado.

### *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>41</sup>

A agência recomenda o reembolso do fostensavir em combinação com outros agentes ARV para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos multirresistentes e para indivíduos que não possam utilizar um ARV supressivo devido a resistência, intolerância ou contraindicação a outros medicamentos. Entretanto, a agência reforça que a avaliação

econômica apresentada possui limitações importantes, como o método não transparente para modelar a história natural de pacientes com HIV. Além disso, foi criticada a manutenção da resposta terapêutica a longo prazo do fostensavir.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.29

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública nº 30/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema ficou aberta entre 14 e 24 de agosto de 2023. Duas pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência se deu por meio de definição consensual por parte do grupo de inscritos.

O representante titular contou que tem 50 anos e há 25 vive com HIV. Acredita já ter usado todas as classes de medicamentos por conta da multirresistência do HIV aos ARV. Chegou a ficar sem opção terapêutica por cinco ou seis anos, até que em 2010/2011 começou um tratamento com a combinação de maraviroque, tipranavir e raltegravir, a qual utilizou até 2019/2020, quando o tipranavir parou de ser fabricado. Atualmente utiliza a combinação maraviroque, dolutegravir, tenofovir, lamivudina, darunavir e ritonavir, com a qual consegue obter a supressão da carga viral. Ressaltou que quem vive com HIV há muito tempo corre o risco de ficar sem opção de medicamentos e que a incorporação de novas tecnologias pode beneficiar essas pessoas, especialmente aquelas que não apresentam resposta ao tratamento com maraviroque.

Uma integrante do Comitê perguntou se, por conta da multirresistência, na transição entre tratamentos, chegou a ser vítima de infecções oportunistas ou sentiu ansiedade por conta das incertezas. O representante titular respondeu que, por conta das falhas aos antirretrovirais, foram feitas várias tentativas terapêuticas, quando percebeu que não havia muitas opções para casos de multirresistência. Chegou a ter histoplasmose, uma infecção causada por fungos, mas conseguiu tratar. Em algum momento, utilizou enfuvirtida em associação com darunavir por um período de seis a oito meses, mas não obteve carga viral indetectável. Com isso, passou entre dois e três anos esperando aparecer algum tratamento novo, até que conseguiu obter o maraviroque por via judicial, medicamento que depois foi incorporado ao SUS.

O vídeo da 125ª reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=MNbg0ngH8Ow>

### 13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos medicamentos para controle do HIV pode diminuir consideravelmente as escolhas terapêuticas para o TARV e aumentar a possibilidade de falha virológica e agravamento da doença<sup>42,43</sup>. Isto posto, o monitoramento de esquemas terapêuticos deve ser cuidadosamente realizado com intuito de evitar o uso de terapias ineficazes. O teste de resistência aos ARVs deve ser recomendado para escolha do esquema mais adequado<sup>44</sup>.

A multirresistência abordada neste trabalho envolve indivíduos que convivem com o vírus que apresentaram resistência terapêutica a pelo menos quatro classes de ARVs. Este mesmo perfil se repete no estudo BRIGHTE, onde os indivíduos avaliados apresentavam vírus com resistência a pelo menos quatro das seis classes de ARVs, podendo ser ITRN, ITRNN, IP, INI, inibidores de fusão e antagonistas da CCR5.

Foram observadas as evidências de eficácia para o fostensavir em associação com outros ARVs em indivíduos com HIV-1 multirresistentes a pelo menos quatro classes. Dentre os ARVs associados ao uso de fostensavir estão dolutegravir, darunavir, tenofovir, etravirina, maraviroque, enfuvirtida e ibalizumabe. Destes, apenas o último encontra-se fora da RENAME e até o momento não possui registro na Anvisa.

Os resultados observados no estudo BRIGHTE durante a fase randomizada, que durou oito dias, demonstraram que o medicamento é eficaz, em associação à TBO falha, na redução de RNA viral, quando comparado ao placebo também associado à TBO ( $p < 0,001$ ). Quanto à segurança, ocorreram mais EA no grupo que utilizou o fostensavir quando comparado ao grupo placebo até o 8º dia de tratamento. Neste grupo, os EA mais importantes foram os gastrointestinais. Vale destacar que essas evidências são de eficácia e que o comparador (placebo com uso de dois ARVs falhos) pode não refletir a prática clínica.

Para outros desfechos avaliados em 48 semanas, não foi adotado o uso comparador. Nos indivíduos com uma ou duas opções de ARVs totalmente ativos que associaram fostensavir a uma TBO, foi observado alcance de resposta virológica, aumento de contagem de linfócitos T-CD4+ e incremento de qualidade de vida em 48 semanas de tratamento. Em 96 semanas, verificou-se que mais indivíduos alcançaram resposta virológica favorável e houve aumento de contagem de linfócitos T-CD4+. Os três desfechos também foram observados em indivíduos sem opções de ARVs totalmente ativos, porém com valores menores do que os observados em participantes com mais opções de ARVs totalmente ativos. Em 240 semanas, a resposta virológica para coorte randomizada foi 45%, consideravelmente inferior a resposta alcançada em 48 semanas (54%). Reforça-se que a taxa de resposta virológica demonstrou ser menor entre os participantes que apresentavam doença em estágio avançado na linha de base. Neste cenário, o fostensavir apresentou resultados de baixa certeza de evidência.

Foi observada também, com baixa certeza de evidência, menor proporção de ocorrência de falha virológica (com leve crescimento entre 48 e 96 semanas) nos indivíduos com uma ou duas opções de ARVs totalmente ativos em comparação com aqueles sem opções. A adesão ao tratamento foi maior no primeiro grupo em comparação com o segundo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.31

Quanto à segurança, ainda com baixa certeza de evidência, os indivíduos com opções de ARVs totalmente ativo apresentaram menos mortes e EA em comparação aos indivíduos sem opção. Um estudo conduzido por Lagishetty et al. (2020)<sup>45</sup>, demonstrou por meio de um ensaio clínico com participantes virgens de TARV que o uso do fostensavir em uma dose de 2.400 mg duas vezes ao dia foi capaz de promover o prolongamento do intervalo QT.

A avaliação econômica realizada por meio de um estudo de custo-efetividade, utilizando o modelo de árvore de decisão, comparou o fostensavir à TBO no tratamento da população proposta. Demonstrou-se que o fostensavir 600 mg oferece 54% de efetividade incremental para taxa de resposta terapêutica (resposta virológica), a um custo incremental de R\$ 140.130,61 e com uma RCEI de R\$ 260.127,37 por resposta virológica. O desfecho resposta virológica foi escolhido considerando que os dados dos estudos clínicos não permitem inferir adequadamente ganho de sobrevivência ou qualidade de vida.

Utilizando as premissas de uma análise com base na abordagem da fronteira da eficiência como limiar de disposição a pagar, foi realizada uma avaliação que estimasse o valor máximo de aquisição do fostensavir. Na análise, considerando que o fostensavir oferece uma taxa de resposta terapêutica 54% maior que a TBO, entendeu-se que RCEI do tratamento com fostensavir não deveria exceder o valor atualmente gasto pelo SUS, acrescido dos 54% de benefício adicional. Assim, o valor anual para aquisição do fostensavir deveria ser inferior a R\$ 19.819,83 para que seja considerado custo-efetivo.

A estimativa do impacto orçamentário para a incorporação do fostensavir em cinco anos levou dois cenários de difusão: conservador e moderado. No cenário de difusão conservador, o impacto da incorporação do fostensavir em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 65.109.874,58. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário conservador foi R\$ 185.241.468,80. No cenário de difusão moderado, o impacto da incorporação em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 117.197.774,25. O impacto orçamentário acumulado no cenário de difusão moderado foi R\$ 310.435.446,95 em cinco anos.

Acerca das recomendações internacionais, o SMC não recomendou o uso do fostensavir em indivíduos com vírus multirresistente. O NICE emitiu parecer desfavorável ao uso associado a outros ARVs e o CADTH recomendou o reembolso uso do medicamento no Canadá, entretanto, apresentou ressalvas importantes acerca da modelagem adotada para a história natural da doença, bem como as incertezas sobre a durabilidade a longo prazo da resposta do fostensavir.



## 14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em sua deliberação, o Comitê de Medicamentos ponderou sobre as evidências clínicas e econômicas apresentadas e as contribuições da área técnica demandante do Ministério da Saúde, da participação social e do médico especialista convidado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

O Comitê compreendeu as limitações do estudo que subsidiou as evidências clínicas, principalmente no que tange a opção por um comparador ativo para a condução do ensaio clínico, reconheceu a oportunidade de uma opção terapêutica aos indivíduos multirresistentes à terapia antirretroviral e acredita na capacidade das Câmaras Técnicas Estaduais e da área técnica do Ministério da Saúde no monitoramento dos benefícios clínicos e dos eventos adversos do fostensavir disponibilizados aos usuários do SUS, caso seja incorporado. Todavia, o Comitê destacou as incertezas quanto à avaliação econômica e ao impacto orçamentário, no que tange ao preço proposto para o fostensavir e à estimativa populacional dos indivíduos que mais se beneficiariam com a possível incorporação da tecnologia, e reforçou a expectativa por uma nova proposta de preço ofertada pela empresa para o fostensavir durante a consulta pública, com vistas à sustentabilidade do SUS.

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV-Aids multirresistentes a terapia antirretroviral. Considerou-se a oportunidade de uma opção terapêutica aos indivíduos multirresistentes, a capacidade das Câmaras Técnicas Estaduais e da área técnica do Ministério da Saúde no monitoramento dos benefícios clínicos e dos eventos adversos do fostensavir e a expectativa de uma nova proposta de preço encaminhada pela empresa durante a consulta pública.

## REFERÊNCIAS

1. Guo Q, Ho HT, Dicker I, Fan L, Zhou N, Friborg J, et al. Biochemical and Genetic Characterizations of a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitor That Blocks gp120-CD4 Interactions. *J Virol*. 2003;77(19):10528–36.
2. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*. 2000;18(4):389–99.
3. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(4):809–26.
4. Brasil M da SS de V em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das. 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. 2018. 410 p.
5. (UNAIDS) JUNP on H. FACT SHEET 2022: Global HIV statistics [Internet]. *Urban Affairs Quarterly*. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
6. Brasil M da SS de V em S. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022 [Internet]. 2022. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 1–78. Available from: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim\\_HIV\\_Aids\\_2022\\_internet\\_24.11\\_finalizado.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim_HIV_Aids_2022_internet_24.11_finalizado.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/>
8. Pires IL, Soares MA, Speranza FAB, Ishii SK, Vieira MCG, Gouvêa MIFS, et al. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance Mutations and Subtypes in Drug-Naive, Infected Individuals in the Army Health Service of Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):426–30.
9. WHO. HIV Drug Resistance Report 2021. Technical report. 2021. [Internet]. Who. 2021 [cited 2023 Mar 31]. p. 125. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
10. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Heal* [Internet]. 2022;11–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.12.011>
11. Brasil M da S. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. 148 p.

12. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):249–53.
13. Brasil M da S. Portaria SECTICS/MS N° 56, de 18 de outubro de 2023 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 - Tratamento. 2023;1. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo1Tratamento.pdf>
14. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
15. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1002–11.
16. ViiV Healthcare. Rukobia [Internet]. 2020. [cited 2023 Apr 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf)
17. Muccini C, Canetti D, Castagna A, Spagnuolo V. Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16(January 2022):297–304.
18. Anvisa. Consulta: Medicamentos [Internet]. 2023. 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
20. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1232–43.
21. CMED - Listas de preços de medicamentos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
22. Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362503>
23. OAR - HIVinfo N, Info C. Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021;2,76.
24. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV*. 2020;7(11):e740–51.
25. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, Aberg J, Cassetti I, Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.35

- fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *Aids*. 2021;35(7):1061–72.
26. Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga J V., Mendo Urbina F, Katlama C, et al. Week 240 Efficacy and Safety of Fostemsavir Plus Optimized Background Therapy in Heavily Treatment-Experienced Adults with HIV-1. *Infect Dis Ther [Internet]*. 2023;12(9):2321–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00870-6>
  27. Anderson SJ, Murray M, Cella D, Grossberg R, Hagins D, Towner W, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHT Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. *Patient*. 2022;15(1):131–43.
  28. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, Katlama C, Friis-Møller N, Weber J, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *Aids*. 2005;19(3):319–30.
  29. B. Ledergerber , C Katlama , Ó Kirk , P Reiss , A d'Arminio Monforte , B Knysz , M Dietrich , AN Phillips JL. Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;12(2):138–9.
  30. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2012 Jul [cited 2023 Mar 16];28(7):1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
  31. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
  32. European Medicines Agency. Página Inicial EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
  33. Cortellis. Página Inicial Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
  34. Trials C. Página Inicial ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
  35. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
  36. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Página Inicial do Cadth [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
  37. National Institute for Clinical Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
  38. (NICE) NI for H and CE. Project information | Fostemsavir for treating adults with multidrug resistant HIV-1 for whom it is not possible to construct a suppressive anti-viral regimen [ID2726] | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10605>
  39. NHS. Clinical commissioning policy: Fostemsavir for multi-drug resistant HIV-1 infection (adult) [Internet]. 2023

- [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-fostemsavir/>
40. Healthcare V, Limited UK. Fostemsavir 600 mg prolonged-release tablets ( Rukobia<sup>®</sup> ). Scottish Med Consort. 2021;(July):2389.
  41. fostemsavir | CADTH [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.cadth.ca/fostemsavir>
  42. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, Lai A, Dusina A, Bezenchek A, et al. Prevalence and factors associated with HIV-1 multi-drug resistance over the past two decades in the Italian ARCA database. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Feb 1;57(2):106252.
  43. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2023 Mar 31];38(5):723–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/38/5/723/281563>
  44. Frenkel LM, Tobin NH. Understanding HIV-1 Drug Resistance. 2004;26(2):116–21.
  45. Lagishetty C, Moore K, Ackerman P, Llamoso C, Magee M. Effects of Temsavir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure–Response Analysis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 31];13(4):769. Available from: </pmc/articles/PMC7359933/>
  46. Rayyan. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
  47. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://apps.automeris.io/wpd/>
  48. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(3):336–44.
  49. Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):113–20.
  50. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 1;6(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz073/5319214>
  51. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in

- HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 Apr;4(4):e177–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235230181730005X>
52. Tancredi MV, Pinto VM, Silva MH da, Pimentel SR, Silva TSB da, Ito SMA, et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010\*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017 Mar;26(2):379–87. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379)
53. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. WHO Press. 2022. 48 p.
54. André Soares Santos, Augusto Afonso Guerra-Junior, Brian Godman, Alec Morton CMR. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(3):277–88.
55. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)
56. Virais CG de V do H e das H. DVIAHV | Indicadores Clínicos [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>

## ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico Científico

Fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV multirresistentes aos antirretrovirais

Dezembro de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 39

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia e segurança do fostensavir para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV, multirresistentes aos antirretrovirais, na perspectiva do SUS.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

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



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** Fostensavir 600 mg é eficaz e seguro no tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistente aos ARVs?

**População-alvo:** Indivíduos adultos vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs.

**Tecnologia:** Fostensavir.

**Comparador:** Sem comparador definido.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** A partir da pergunta de pesquisa, foi desenvolvida estratégia de busca nas bases de dados MEDLINE via PubMed e EMBASE. A busca realizada resultou em 318 publicações. Foram inicialmente excluídas 72 por serem duplicatas, posteriormente, foram excluídas outras 220 após triagem. Após leitura dos textos completos, chegou-se ao resultado de cinco publicações elegíveis, todas fruto do ensaio clínico randomizado de fase III, BRIGHTE. Foram relatados os desfechos de média de redução de carga viral, resposta virológica, falha virológica, variação média de linfócitos T CD4+, eventos adversos, morte, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Em geral, o nível de certeza das evidências foi classificado como baixo, com risco de viés grave.

**Síntese das evidências:** O fostensavir demonstrou ser eficaz no desfecho de média de redução de carga viral, após oito dias de tratamento para pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistentes a pelo menos quatro classes de ARVs, desde que combinado com pelo menos um ARV totalmente ativo. Os resultados observados no ensaio clínico randomizado demonstram que o fostensavir associado a terapia de base otimizada (TBO) apresentou redução média de RNA viral quando comparado ao grupo que utilizou apenas TBO ( $p < 0,001$ ) em oito dias de acompanhamento. Após os primeiros 8 dias, o estudo passou a ser uma coorte onde os participantes foram acompanhados entre 48 e 240 semanas. Todos os participantes da coorte receberam fostensavir + TBO, sem grupo comparador. Nessa fase foram avaliadas a resposta virológica e a alteração na contagem de linfócitos T-CD4+. No período de ensaio clínico randomizado por oito dias foram observados mais eventos adversos (EA) no grupo fostensavir, quando comparado ao grupo placebo. Neste grupo, os EA mais importantes foram os gastrointestinais.

#### Qualidade da evidência (GRADE)

**Quadro 6. Síntese qualidade da evidência GRADE.**

Desfecho	Avaliação da certeza			
	Alto	Moderado	Baixo	Muito baixo
Varição de carga viral (seguimento: 8 dias)	X			
Ocorrência de eventos adversos (seguimento: 8 dias)		X		
Taxa de resposta virológica (seguimento: 48 a 240 semanas)			X	
Taxa de falha virológica (seguimento: 48 a 240 semanas)			X	
Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação a linha de base (seguimento: 48 a 240 semanas)			X	
Frequência de morte (seguimento: 48 a 240 semanas)			X	
Ocorrência de eventos adversos (seguimento: 48 a 240 semanas)			X	
Qualidade de vida (seguimento: 48 semanas)			X	
Adesão ao tratamento (seguimento: 48 semanas)			X	

Legenda: resposta virológica: <40 cópias RNA viral/mL.

Fonte: Adaptado, GRADE PRO.

## 4. CONTEXTO

### Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento fostensavir trometamol 600 mg, para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica no 462/2022 - CGAHV/DCCI/SVS/MS.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Para avaliar o uso do fostensavir em indivíduos adultos convivendo com HIV-1, multirresistentes aos ARVs, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Fostensavir 600 mg é eficaz e seguro no tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistente aos ARVs?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no Quadro 7.

**Quadro 7. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).**

<b>População</b>	Indivíduos adultos vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Fostensavir 600 mg
<b>Comparador</b>	Sem comparador definido
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia e efetividade: resposta virológica, variação de carga viral, variação da contagem de linfócitos T-CD4+, qualidade de vida, adesão ao tratamento. Segurança: frequência de eventos adversos e morte,
<b>Tipo de estudo</b>	Indivíduos adultos convivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs.

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.42

## 5.1 População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos (> 18 anos) de ambos os sexos, com diagnóstico de HIV-1 multirresistente aos ARVs com histórico de múltiplas falhas virológicas.

**NOTA:** Neste PTC, a multirresistência foi considerada como resistência a pelo menos quatro classes de ARVs como descrito no Quadro 7 acima.

## 5.2 Intervenção

A intervenção de interesse foi o fostensavir 600 mg. O medicamento é indicado para o tratamento de pessoas adultas vivendo com HIV-1 multirresistente, em associação com outros ARVs, para os quais não é possível, de outra forma, criar um regime antiviral supressivo.

## 5.3 Comparador

Qualquer esquema ARV utilizado no resgate da falha aos esquemas de primeira linha e segunda linha.

## 5.4 Desfechos

Para este PTC foram elencados sete desfechos de interesse. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

### Primários (críticos):

- Resposta virológica (carga viral plasmática do RNA do HIV-1 <40 cópias por mL em 48 semanas, 96 semanas e 240 semanas);
- Eventos adversos (EA) que levaram a descontinuação do tratamento em até 48 semanas, 96 semanas e 240 semanas.

### Secundários (importantes):

- Avaliação da atividade antiviral do fostensavir (alteração da carga viral desde o início do tratamento até o 8º dia);
- Variação na contagem de linfócitos T-CD4+;
- Falha virológica em 48, 96 e 240 semanas;
- Qualidade de vida;
- Adesão ao tratamento.

## 5.25.5 Tipos de estudo

Foram consideradas para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não randomizados e estudos observacionais do tipo coorte.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

A busca foi realizada no dia 09 de março de 2023 e atualizada em 21 de novembro de 2023. O estudo publicado por Aberg et al. (2023)<sup>26</sup> foi incluído na atualização dos resultados deste PTC. Os termos e resultados encontrados estão dispostos no Quadro 8.

**Quadro 8. Estratégias de busca de evidências em base de dados**

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	(fostemsavir [Supplementary Concept]) OR (fostemsavir) OR (BMS-663068) OR (rukobia) OR (C576364)	103
EMBASE	'fostemsavir'/syn NOT 'conference abstract'/it AND [embase]/lim	215
<b>Total</b>		<b>318</b>

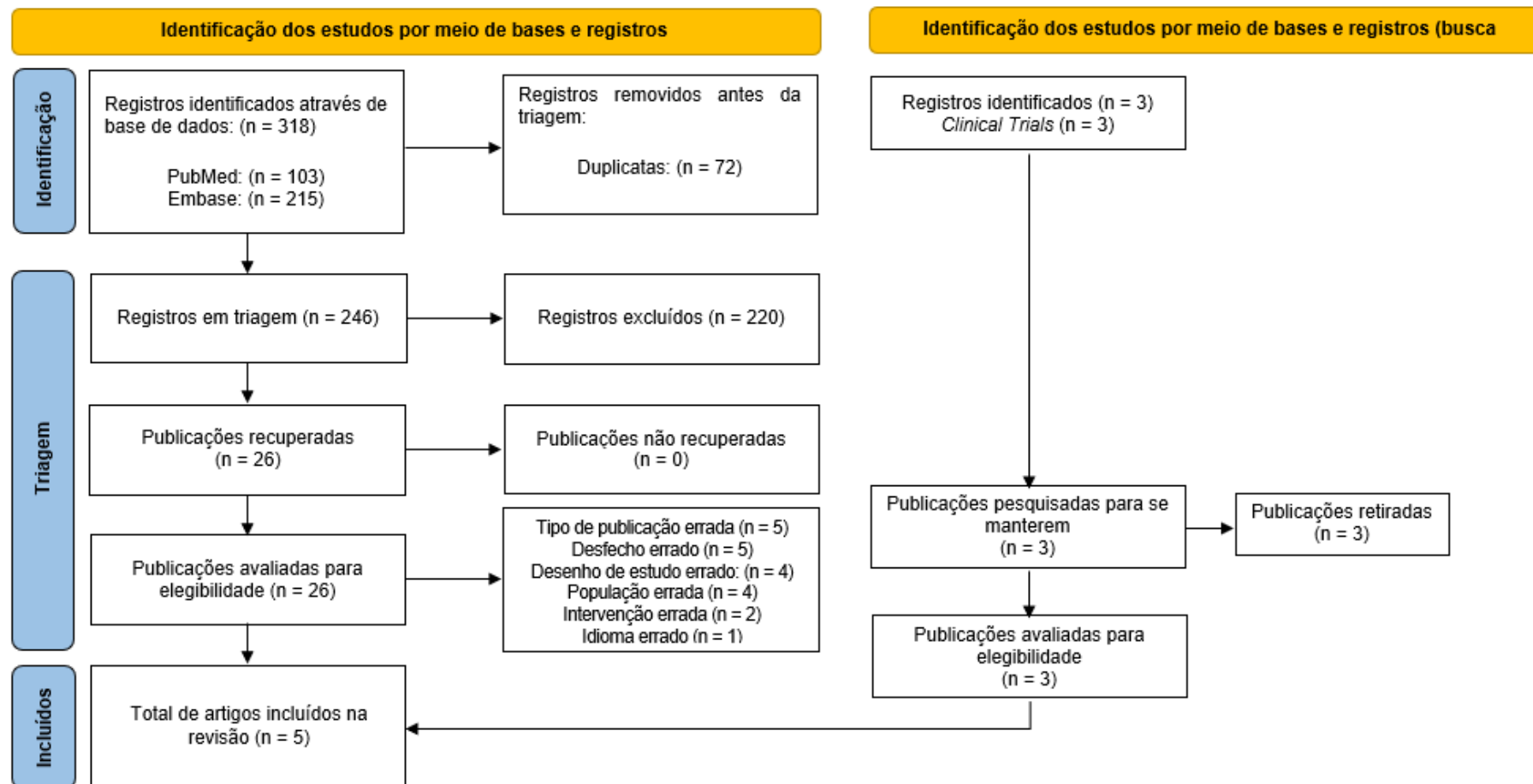
Fonte: Elaboração própria.  
Atualizado em 21 de novembro de 2023.

### 6.2 Seleção de estudos

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas que foram resolvidas em consenso. Foi utilizado o software Rayyan<sup>46</sup> para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação. O fluxograma de identificação dos estudos encontra-se disposto na Figura 2.

Os artigos excluídos na segunda fase de elegibilidade e busca manual foram descritos nos quadros Quadro 9 e Quadro 10.

Figura 2. Fluxograma de identificação dos estudos por meio de bases e registros



Fonte: Elaboração própria  
Atualizado em 21 de novembro de 2023.

## Quadro 9. Artigos excluídos na segunda fase de elegibilidade

Título	Auto, ano	Motivo exclusão
Fostemsavir as an Attachment Inhibitor in the Treatment of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection	Li et al., 2021	Tipo de publicação e idioma
Rukobia from ViiV healthcare	Holmberg et al., 2020	Tipo de publicação
Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy.	Muccini et al., 2022	Tipo de publicação
Identification of gp120 polymorphisms in HIV-1 B subtype potentially associated with resistance to fostemsavir.	Bouba et al., 2020	Tipo de publicação
Fostemsavir: A Novel Attachment Inhibitor for Patients With Multidrug-Resistant HIV-1 Infection.	Hiryaket et al., 2021	Delineamento
Effect of Renal and Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Temsavir, the Active Moiety of Fostemsavir.	Magee et al., 2021	População
Gp120 substitutions at positions associated with resistance to fostemsavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals.	Lepore et al., 2020	Desfecho
Effects of Temsavir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure-Response Analysis.	Lagishetty et al., 2020	População
Innovation in the discovery of the HIV-1 attachment inhibitor temsavir and its phosphonoxyethyl prodrug fostemsavir.	Wang et al., 2021	Delineamento
Novel Use of Fostemsavir for 2 Multidrug-Resistant Persons With Human Immunodeficiency Virus.	Pecora et al., 2022	Delineamento
In vitro susceptibility to fostemsavir is not affected by long-term exposure to antiviral therapy in MDR HIV-1-infected patients.	Saladini et al., 2020	Delineamento
Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc.	Rose et al., 2022	Intervenção
Prevalence of gp160 polymorphisms known to be related to decreased susceptibility to temsavir in different subtypes of HIV-1 in the Los Alamos National Laboratory HIV Sequence Database.	Gartland et al., 2021	Desfecho
Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in treatment-experienced individuals: 24 week results of A1438011, a phase 2b, randomised controlled trial.	Lalezari et al. 2015	População
Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral experienced subjects: Week 48 analysis of A1438011, a Phase IIb, randomized controlled trial.	Thompson et al., 2017	População
Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus	Chatzidak et al. 2022	Intervenção

Fonte: elaboração própria.

#### Quadro 10. Artigos excluídos na busca manual

Título	Auto, ano	Motivo exclusão
Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 during 8-day monotherapy with its prodrug BMS-663068	Ray et al., 2013	População
Antiviral activity, pharmacokinetics, and safety of BMS-488043, a novel oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, in HIV-1-infected subjects.	Hanna et al., 2011	População
Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects.	Nettles et al., 2012	População

Fonte: elaboração própria.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Ao todo, foram incluídas cinco publicações, todas referentes ao estudo de fase 3 BRIGHTE.

#### Quadro 11. Estudos incluídos

N	Autor, ano	Tipo de estudo
1	Kozal et al., 2020	Ensaio clínico com grupos randomizado e não randomizado fase III
2	Lataillade et al., 2020	Ensaio clínico com grupos randomizado e não randomizado fase III
3	Ackerman et al., 2021	Ensaio clínico com grupos randomizado e não randomizado fase III
4	Anderson et al., 2022	Ensaio clínico com grupos randomizado e não randomizado fase III
5	Aberg et al., 2023	Ensaio clínico com grupos randomizado e não randomizado fase III

Fonte: elaboração própria.

A extração dos dados dos artigos elegíveis (Quadro 11) foi realizada em duplicata utilizando-se uma planilha do *Microsoft Office Excel 2019*:

- I. Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média; alternativas comparadas; cointervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
- II. Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, foram coletadas as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos.

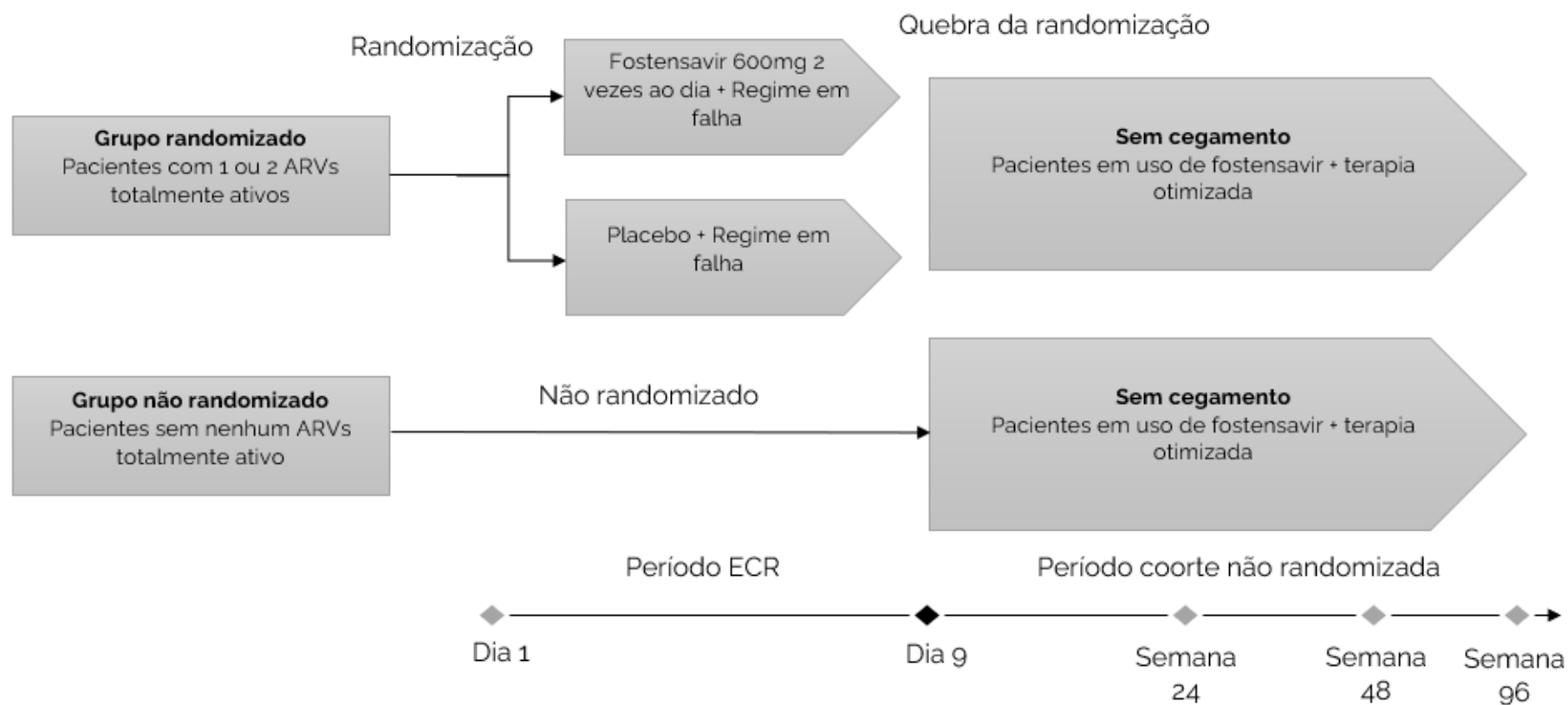
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.47

O estudo BRIGHTE (NCT02362503)<sup>22</sup> é o estudo de fase 3 que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do fostensavir no tratamento de PVHIV-1 multirresistentes. O ensaio duplo-cego acompanhou 371 participantes. Dentre os critérios de inclusão estavam indivíduos adultos >18 anos, com falha ao regime ARV confirmada (RNA do HIV-1 >400 cópias/mL) e utilizando pelo menos um ARV totalmente ativo (*fully active*), em pelo menos uma, mas não mais do que duas classes de ARVs e que pudessem ser combinados para formar um novo regime de tratamento. Não foram considerados como ARVs totalmente ativos medicamentos contraindicados ou que já provocaram eventos adversos (EA) nos indivíduos. Também não foram considerados os ARVs em que os participantes se recusaram a utilizar (como o enfuvirtida, medicamento injetável). A definição de ARV totalmente ativo envolveu a realização de testes de resistência viral que avaliaram o genótipo e o fenótipo do vírus, bem como o histórico documentado do tratamento dos indivíduos.

Os participantes foram alocados em duas coortes: randomizada e não randomizada. Na coorte randomizada, os 272 indivíduos com possibilidade de receber pelo menos um medicamento ARV totalmente ativo, em pelo menos uma, mas não mais do que duas classes de ARVs no início do estudo, foram aleatorizados para receber fostensavir 600 mg duas vezes ao dia em associação com terapia de base otimizada (TBO) ou apenas a TBO do 1º ao 8º dia de acompanhamento. Após o 8º dia, foi quebrado o cegamento e todos os participantes receberam fostensavir 600 mg duas vezes ao dia em associação com TBO, definida como a terapia com melhores chances de sucesso, de acordo com o perfil resistência e histórico de tratamento<sup>23</sup>. Dentre os medicamentos utilizados como TBO no estudo estão **dolutegravir, darunavir, tenofovir, etravirina, maraviroque e enfuvirtida**. Os autores, no entanto, não descrevem quais foram os esquemas de ARVs utilizados pelos participantes. Na coorte não randomizada, os 99 indivíduos sem opção disponível de ARV totalmente ativo receberam fostensavir 600 mg duas vezes ao dia mais TBO desde o 1º dia de acompanhamento. Alguns indivíduos da coorte não randomizada puderam participar, concomitantemente, do ensaio clínico de outro medicamento, o ibalizumabe (Figura 3).



Figura 3. Desenho do estudo BRIGHTHE



Fonte: Adaptado, Kozal et al. (2020)

**Kozal et al. (2020)<sup>20</sup> apresentaram os resultados de 48 semanas de acompanhamento do estudo BRIGHTE.** Foram acompanhados 272 participantes na coorte randomizada e 99 na coorte não randomizada. O desfecho primário avaliado foi a mudança média, em  $\log_{10}$  de RNA do HIV-1 do primeiro ao 8º dia de tratamento. Os desfechos secundários avaliados foram a resposta virológica nas semanas 24 e 48; ocorrência de EA graves e que levaram à descontinuação do tratamento; toxicidade laboratorial de graus três e quatro<sup>2</sup>, conforme o sistema de classificação da Divisão de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; eventos que se relacionam ao diagnóstico de Aids; morte; média da alteração na contagem de linfócitos T-CD4+ (em relação ao *baseline*; falha virológica (desenvolvimento de resistência ao fármaco ativo tenofovir); resposta virológica em 24 e 48 semanas; e resistência genotípica no domínio gp160.

**Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup> apresentaram os resultados dos 272 participantes da coorte randomizada em 96 semanas de acompanhamento** do BRIGHTE. Os desfechos avaliados foram: proporção de participantes com RNA do HIV-1 no plasma com <40 cópias/mL; alterações na linha de base nas contagens de linfócitos T-CD4+; aparecimento de mudanças genotípicas de interesse em HIV-1 gp120; aparecimento de alterações fenotípicas na suscetibilidade *in vitro* do HIV-1; frequência de EA e de EA graves; EA que levaram à descontinuação no estudo; anormalidades laboratoriais de graus três e quatro, eventos que se relacionaram ao diagnóstico de Aids e morte.

**Anderson et al. (2022)<sup>27</sup>, apresentaram os desfechos relatados pelos 371 participantes acompanhados em 48 semanas pelo estudo** BRIGHTE. Foram avaliadas a adesão à terapia, por meio do *Modified-Medication Adherence Self-Report Inventory* (M-MASRI), e a qualidade de vida, por meio de instrumentos genérico e específico, *EuroQol three-level version* (EQ-5D-3L) com o uso da *visual analogue scale* (VAS) e o *Functional Assessment of HIV Infection* (FAHI), respectivamente. A pontuação da escala FAHI varia entre “0” e “176” e pontuações mais elevadas estão associadas à melhor qualidade de vida. No EQ-5D-3L foram utilizados os valores de utilidade dos Estados Unidos (EUA) e Reino Unido.

**Ackerman et al. (2021)<sup>25</sup> apresentaram avaliações por subgrupo dos resultados obtidos na semana 96 do estudo** BRIGHTE para os 272 participantes da coorte randomizada. Os subgrupos da coorte randomizada foram selecionados conforme idade, sexo, raça, região geográfica, contagem do RNA do HIV-1 no plasma com <40 cópias/mL na linha base e contagem de linfócitos T-CD4+ na linha de base. O estudo apresenta os desfechos de resposta virológica, diferenças na contagem de linfócitos T-CD4+; frequência de EA, inclusive os que levaram à descontinuação da participação no estudo, além de frequência de EA graves. Foram relatados neste PTC todos os resultados envolvendo os desfechos selecionados e evidenciados por algum tratamento estatístico.

**Aberg et al. (2023)<sup>26</sup> apresentaram os resultados de 240 semanas** de acompanhamento do estudo BRIGHTE. Na 240ª semana, participavam da coorte randomizada 164 indivíduos e 35 na coorte não randomizada. Foram avaliados os desfechos de proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 <40 cópias/mL, alteração média na linha de base de  $\log_{10}$  de RNA do HIV-1 e na contagem de células T-CD4+, proporção de células T-CD4+/ T-CD8+. A segurança e tolerância foram

---

<sup>2</sup> Grau 3: toxicidade classificada como grave; Grau 4: toxicidade classificada como potencial com risco a vida

avaliadas pela frequência de EA graves, EA que levaram à descontinuação do estudo, anormalidades laboratoriais de graus três e quatro e eventos que se relacionam ao diagnóstico de Aids e morte. Foram realizadas avaliações de resistência genotípica e fenotípica nos participantes que apresentaram falha virológica

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.51

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 7.1 Análise de risco de viés

Uma vez que o estudo de Kozal et al. (2020)<sup>20</sup> acompanhou PVHIV-1 em três grupos - randomizado, placebo e não randomizado - foram aplicadas as ferramentas de avaliação do risco de viés conforme as particularidades dos grupos em cada tempo de acompanhamento. Para o grupo randomizado, o risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2.0 até o 8º dia do estudo (Figura 4). Após o 8º dia do estudo, os grupos placebo e randomizado, tornaram-se um único grupo, perdendo sua randomização. Desta forma, a partir do 8º dia de tratamento foi considerada a ferramenta ROBINS-I **Erro! Fonte de referência não encontrada.**(Figura 5).

Para os desfechos avaliados em oito dias, foram detectadas algumas inconsistências nos domínios referentes ao processo de randomização e desvios das intervenções pretendidas. Em geral, o desfecho médio de mudança de carga viral foi classificado com algumas preocupações de viés. No desfecho ocorrência de EA foram detectadas algumas preocupações e alto risco de viés, tendo em vista o fato de não ter sido utilizada uma medida objetiva para o desfecho. A análise geral para o desfecho ocorrência de EA demonstrou alto risco de viés (Figura 4).

Por meio da ferramenta ROBINS-I, foi detectado sério risco de viés para o desfecho adesão ao tratamento, uma vez que o conhecimento sobre a intervenção recebida pode ter influenciado no resultado do desfecho. Para os demais, foi detectado risco de viés crítico dado, principalmente, ao viés de confundimento do efeito da intervenção e classificação das intervenções.

**Figura 4. Avaliação do Risco de Viés no grupo randomizado**

Autor, ano	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Kozal et al, 2020	Fostensavir	Placebo	Média de mudança de carga viral (8 dias)	!	!	+	+	+	!	+ Baixo risco de viés
Kozal et al, 2020	Fostensavir	Placebo	Ocorrência de efeitos adversos (8 dias)	!	!	+	-	+	-	! Algumas preocupações
										- Alto risco de viés

Legenda: D1: processo de randomização, D2: desvio das intervenções pretendidas, D3: ausência de dados para os desfechos, D4: medida do desfecho, D5: seleção do resultado relatado

Fonte: Elaboração própria

**Figura 5. Avaliação do Risco de Viés no grupo não-randomizado**

Estudo	Desfecho	Viés de confundimento	Viés na seleção de participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido às intervenções planejadas	Viés devido a dados faltantes	Viés na mensuração dos desfechos	Viés na seleção no relato dos desfechos	Risco de Viés Geral
Kozal et al., 2020	Varição na contagem de CD4	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kozal et al., 2020	Resposta virológica	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kozal et al., 2020	Falha virológica	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kozal et al., 2020	Mortalidade	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Kozal et al., 2020	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Anderson et al., 2022	Qualidade de vida	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico	Baixo	Sério	Crítico	Crítico
Anderson et al., 2022	Adesão ao tratamento	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Sério	Baixo	Sério
Aberg et al., 2023	Resposta virológica	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Aberg et al., 2023	Falha virológica	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Aberg et al., 2023	Varição na contagem de CD4	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico	Moderado	Baixo	Crítico
Aberg et al., 2023	Mortalidade	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Aberg et al., 2023	Eventos adversos	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico

Fonte: Elaboração própria

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### 8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Variação da contagem de RNA viral

Kozal et al. (2020)<sup>20</sup> avaliaram a variação da contagem de RNA viral entre a linha de base e o 8º dia de tratamento. Na coorte randomizada, no 8º dia de tratamento, a redução média de RNA viral foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) na comparação entre o grupo fostensavir, redução de 0,79  $\log_{10}$  (intervalo de confiança (IC) 95%: -0.885 - -0.698) cópias/mL, e o grupo placebo, redução de 0,17  $\log_{10}$  (IC 95%: -0,326, - -0,007) cópias/mL.

#### Resposta virológica

No estudo BRIGHTE, a resposta virológica foi definida como o alcance de uma contagem de RNA viral inferior a 40 cópias/mL. Kozal et al. (2020)<sup>20</sup> relataram que na coorte randomizada foi observada uma taxa de resposta de 54% (IC 95%: 48% - 60%) em 48 semanas de tratamento. Para a coorte não randomizada, a taxa de resposta foi de 38% (IC 95%: 29% - 48%).

No estudo de extensão conduzido por Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup>, a coorte randomizada apresentou taxa de resposta de 60% em 96 semanas de tratamento. Na coorte não randomizada, a taxa de resposta foi de 37% no mesmo período. As menores taxas de respostas foram observadas nos participantes que, no início do estudo, apresentavam carga viral igual ou maior que 100.000 cópias/ mL e/ou menos que 200 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>.

Na análise de subgrupo, por Ackerman et al. (2021)<sup>25</sup>, em 96 semanas, a resposta virológica na coorte randomizada ocorreu em maior proporção nos participantes que apresentavam na linha de base, uma contagem de linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>  $\geq 200$ , 74% (IC 95%: 63% - 83%). Este aumento foi significativamente maior quando comparados aos indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>  $< 20$ , aproximadamente 46% (IC 95%: 35% - 57%).

No estudo de Ackerman et al. (2021)<sup>25</sup>, os autores aplicaram um sistema de pontuação que quantificava a atividade dos ARVs que compunham a TBO inicial utilizada em cada indivíduo (o protocolo do estudo permitiu a realização de mudanças na terapia otimizada ao longo do estudo). A pontuação foi atribuída com base nos resultados dos testes que, durante a triagem de participantes do estudo BRIGHTE, estabeleceram o perfil de resistência para os diferentes ARVs. A pontuação de susceptibilidade geral para novos ARVs da terapia otimizada (do inglês, *overall susceptibility scores for new OBT agents, OSS-new OBT*) consistia em uma atribuição de pontos de acordo com a susceptibilidade das quasispécies de vírus HIV-1 dos indivíduos aos ARVs da TBO. Foram considerados no cálculo apenas os ARVs novos, ou seja, aqueles não utilizados pelos participantes previamente. Pontuações de OSS-new OBT mais próximas a “0” correspondiam a baixa atividade ou até resistência aos ARVs novos. Em 96 semanas, considerando apenas a coorte randomizada e dividindo em subgrupos de participantes com diferentes faixas de pontuação de OSS-new OBT, uma proporção menor de indivíduos,

com pontuação igual a “0”, alcançaram resposta, quando comparados aos participantes com valores de OSS-new OBT mais elevados: >0 a 1 (58%, IC 95%: 49% - 67%), >1 a 2 (68%, IC 95%: 59% - 77%) e >2 (88%, IC 95%: 66% - 97%).

No estudo de extensão publicado por Aberg et al. (2023)<sup>26</sup>, após 240 semanas a coorte randomizada apresentou taxa de resposta virológica de 45%, enquanto a coorte não randomizada apresentou taxa de 22% no mesmo período. Os autores informaram que 24 participantes possuíam dados virológicos faltantes devido ao tratamento de COVID-19, os quais foram considerados sem resposta virológica. As taxas de resposta virológica foram menores entre os participantes que apresentavam mais de 100.000 cópias de RNA de HIV-1/mL ou contagem inferior a 50 células T-CD4+/mL.

#### Variação na contagem de CD4+

Em Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, na coorte randomizada, foi observado um aumento constante de linfócitos T-CD4+ ao longo das semanas. A média de aumento em 48 semanas de tratamento foi de 139 (desvio padrão:  $\pm 135$ ) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> de sangue. Na coorte não randomizada, o aumento também ocorreu atingindo a contagem média de 63,5 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> de sangue em 48 semanas.

Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup> relataram que na coorte randomizada o aumento da contagem de linfócitos T-CD4+ foi mantido em 96 semanas. Em comparação com a linha de base, a média de aumento em 96 semanas de tratamento foi de 205 (desvio padrão: 191) células/mm<sup>3</sup>. Na coorte não randomizada, o aumento constante também ocorreu atingindo a contagem média de 119 (desvio padrão: 202) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> de sangue.

Na análise de subgrupo conduzida por Ackerman et al. (2021)<sup>25</sup>, foram observadas, em 96 semanas, algumas diferenças para o desfecho de variação na contagem de linfócitos T-CD4+. Os indivíduos com idade menor que 35 anos (aumento médio de 292 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>, IC 95%: 225 a 359) apresentaram maiores aumentos que aqueles na faixa etária de 35 a 49 anos (aumento médio de 166 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup>, IC 95%: 133 a 199). Os participantes da Europa apresentaram, em média, maiores aumentos quando comparados aos indivíduos da América do Norte. Enquanto os europeus aumentaram, em média, 306 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> (IC 95%: 219 a 392), os indivíduos da América do Norte aumentaram, em média 147 linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> (IC 95% 112 a 182).

Em Aberg et al. (2023), após 240 semanas, o desfecho de resposta imunológica foi analisado apenas para os participantes que finalizaram o acompanhamento com dados completos. Na coorte randomizada, a contagem de células se manteve estabilizada a partir da semana 192, com aumento de 296 (desvio padrão: 226) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> em relação à linha basal. Na coorte não randomizada, foi observado aumento médio na contagem de células de 240 (desvio padrão: 319) linfócitos T-CD4+/mm<sup>3</sup> em relação à linha de base. Os dados de desvio padrão foram estimados a partir de plotagem do gráfico publicado no software *WebPlotDigitizer*<sup>47</sup>.

#### Qualidade de vida

Dentre os resultados de Anderson et al. (2022)<sup>27</sup>, optou-se por relatar neste PTC as medidas de qualidade de vida obtidas a partir do instrumento específico FAHI em decorrência das medidas de utilidade originadas do EQ-5D-3L. Isso se

deu porque, no instrumento genérico, foram escolhidas duas valorações de utilidade (cada uma de um país) para atribuir utilidade a todos os estados de saúde da amostra do estudo BRIGHTE, composta por indivíduos de 23 países diferentes. Em 48 semanas, em relação a linha de base, a coorte randomizada variou a pontuação no FAHI em 5,8 (IC 95%: 2,7 – 9,0) pontos. Já na coorte não randomizada, foi observado aumento de 1,6 (IC 95%: 3,5 - 6,7) pontos. Não foi calculada a significância estatística da mudança na pontuação.

#### Adesão ao tratamento

Anderson et al. (2022)<sup>27</sup> **identificaram que, em 48 semanas, 57% e 32% dos participantes das coortes randomizada e não randomizada, respectivamente, descontinuaram o tratamento.** Os principais motivos para o abandono da terapia medicamentosa foi falta de eficácia, 21% na coorte randomizada e 19% na coorte não randomizada. Além destes motivos, a descontinuação foi motivada pela não adesão ao tratamento em 19% e 16% das coortes randomizada e não randomizada, respectivamente. Em ambas as coortes, 16% dos participantes descontinuaram a terapia devido a EA.

## 8.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Falha virológica

No estudo BRIGHTE, a falha virológica foi atrelada ao desenvolvimento de resistência ao fármaco tenosvir. Durante ou após a semana 24, a falha foi definida como o alcance de, no mínimo, 400 cópias de RNA HIV-1/mL.

Em Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, na coorte randomizada, em 48 semanas, 18% dos participantes atenderam aos critérios de falha virológica. Na não randomizada, ocorreu falha em 46% dos participantes.

No estudo de extensão em 96 semanas, Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup> relataram que na coorte randomizada, 23% dos participantes atenderam aos critérios de falha virológica, enquanto que na coorte não randomizada, ocorreu falha em 49% dos participantes.

Em Aberg et al. (2023), após 240 semanas, 29% dos participantes da coorte randomizada apresentaram falha virológica. Na coorte não randomizada, a falha virológica ocorreu em 54% dos participantes. A falha virológica foi mais frequente entre os participantes com pior quadro da doença no início do estudo.

### Ocorrência de morte

Em Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, até a 48ª semana, foram registrados 4% de óbitos na coorte randomizada e 14% na não randomizada. Dos óbitos identificados, 17 foram causados por eventos relacionados a Aids ou infecções agudas. Destas mortes, uma foi considerada pelos investigadores como relacionada a um medicamento experimental.

Em 96 semanas, Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup> observaram manutenção na ocorrência de mortes (4%) na coorte randomizada. Na coorte não randomizada houve aumento de 14% (48 semanas) para 17%. Acerca dos óbitos identificados na coorte não randomizada, 18 (62%) relacionadas a Aids ou doenças infecciosas. Cinco mortes ocorreram após os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>56</sup>



participantes abandonarem o estudo. Dentre os óbitos identificados relacionados à Aids, um caso foi considerado relacionado ao tratamento, onde o participante desenvolveu síndrome inflamatória relacionada à infecção por micobactéria atípica recorrente. A causa do óbito de outros seis participantes não foi revelada.

Em 240 semanas, Aberg et al. (2023), observaram 6% de mortes na coorte randomizada e 20% na coorte não randomizada. Foram registradas seis mortes após a semana 96 (três mortes em cada coorte), das quais cinco foram relacionadas a Aids e uma relacionada a infecção aguda por pneumonia.

#### Ocorrência de eventos adversos

Em Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>, no 8º dia de tratamento da coorte randomizada, 43% dos participantes do grupo fostensavir apresentaram EA. No grupo placebo, a incidência foi de 35%. Em 48 semanas, 91% dos participantes apresentaram algum EA. 31% dos indivíduos apresentaram EA graves, 5% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA. Na coorte não randomizada, ainda em 48 semanas, ocorreram EA em 97% dos participantes. 44% dos indivíduos apresentaram EA graves, 13% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA. Os EA de origem gastrointestinal foram comuns em ambas as coortes, as manifestações como diarreia e náuseas ocorreram em 22% e 16% dos participantes.

Em 96 semanas, Lataillade et al. (2020)<sup>24</sup>, observaram que na coorte randomizada 92% dos participantes apresentaram algum EA. 34% dos indivíduos apresentaram EA graves. A parcela de participantes que descontinuaram o tratamento se manteve em 5%. Na coorte não randomizada, observa-se que houve aumento na ocorrência de EA. Ao todo, 99% dos participantes tiveram algum evento, 49% apresentaram EA graves e 13% descontinuaram sua participação no estudo devido a ocorrência de EA.

Ackerman et al. (2021)<sup>25</sup> não identificaram diferenças substantivas na frequência de EA por subgrupo na semana 96.

Aberg et al. (2023) reportaram que após 240 semanas, a proporção de EA nos indivíduos era semelhante entre as coortes, embora a coorte não randomizada tenha apresentado mais EA de graus 3 e 4, que levaram à descontinuação e mortes. No total, 96% dos participantes apresentaram algum EA e 48% apresentaram algum EA grave. Na coorte randomizada, 45% dos participantes apresentaram algum EA grave, 6% manifestaram EA que levaram à descontinuação e 6% foram à óbito. Na coorte não randomizada, 56% dos participantes apresentaram algum EA grave, 13% manifestaram EA que levaram à descontinuação e 20% foram à óbito.

## 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A Figura 6 apresenta a avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE PRO para os desfechos avaliados durante a fase de randomização, em oito dias. A Figura 7 apresenta a avaliação dos desfechos medidos em 48, 96 e 240 semanas, sem os efeitos da randomização. Em geral, o nível de certeza das evidências foi classificado como baixo, com risco de viés elevado.

**Figura 6. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos medidos durante a randomização**

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Fostensavir	Placebo	Absoluto (95% IC)		

**Variação de carga viral (seguimento: 8 dias; avaliado com: diferença na carga viral)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	201	69	MD 0,625 log <sub>10</sub> HIV-1 RNA menor	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	----	--	--------------	---------

**Ocorrência de eventos adversos (seguimento: 8 dias)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	No grupo fostensavir (n=203) ocorreram eventos adversos em 43% dos participantes. No grupo placebo (n=69) 35% apresentaram eventos adversos.		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--	------------------	---------

**Notas IC:** Intervalo de confiança; **DM:** Diferença de médias

a. Método de randomização não apresentado e incerteza sobre a aplicação do cegamento duplo.

Fonte: Adaptado de GRADE Pro (2023)

**Figura 7. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos medidos após a perda dos efeitos da randomização**

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Taxa de resposta virológica (&lt;40 cópias RNA viral/mL) CR (seguimento: 48 semanas)</b>									
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave <sup>b</sup>	nenhum	54% (IC 95%: 48% - 60%) (n=203)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa de resposta virológica (&lt;40 cópias RNA viral/mL) CNR (seguimento: 48 semanas)</b>									
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave <sup>b</sup>	nenhum	38% (IC 95%: 29% - 48%) (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa de resposta virológica (&lt;40 cópias RNA viral/mL) CR (seguimento: 96 semanas)</b>									
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	60% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa de resposta virológica (&lt;40 cópias RNA viral/mL) CNR (seguimento: 96 semanas)</b>									
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	37% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa de resposta virológica (&lt;40 cópias RNA viral/mL) CR (seguimento: 240 semanas)</b>									

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	45% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

**Taxa de resposta virológica (<40 cópias RNA viral/mL) CNR (seguimento: 240 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	22% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	---------

**Taxa de falha virológica CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	18% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Taxa de falha virológica CNR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	46% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Taxa de falha virológica CR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	23% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Taxa de falha virológica CNR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	49% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Taxa de falha virológica CR (seguimento: 240 semanas)**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.60

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	29% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

**Taxa de falha virológica CNR (seguimento: 240 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	54% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	139 (±135) células/mm <sup>3</sup> (n=228)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	------------

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CNR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	63,5 células/mm <sup>3</sup> (n=83)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------------------------	---------------	------------

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	205 (DP=191) células/mm <sup>3</sup> (n=213)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	------------

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CNR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	119 (DP=202) células/mm <sup>3</sup> (n=65)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	---------------	------------

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CR (seguimento: 240 semanas)**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.61

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	296 (DP=226) células/mm <sup>3</sup>	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

**Alteração média na contagem de LT-CD4+ em relação ao baseline CNR (seguimento: 240 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	240 (DP=319) células/mm <sup>3</sup>	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------------------------	---------------	------------

**Frequência de morte CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	4% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de morte CNR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	14% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de morte CR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	4% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de morte CNR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	17% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de morte CR (seguimento: 240 semanas)**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.62

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	6% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

**Frequência de eventos adversos CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	91% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Frequência de eventos adversos CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	97% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Frequência de morte CNR (seguimento: 240 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	20% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de eventos adversos CR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	92% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Frequência de eventos adversos CNR (seguimento: 96 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	99% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Frequência de eventos adversos CR (seguimento: 240 semanas)**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.63

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	45% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

**Frequência de eventos adversos CNR (seguimento: 240 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	56% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Qualidade de vida CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	5,8 (DP: ±23.5) (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------------	---------------	------------

**Qualidade de vida CNR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	1,6 (DP: ±22.7) (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------	---------------	------------

**Adesão ao tratamento CR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	57% (n=272)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------	---------------	------------

**Adesão ao tratamento CNR (seguimento: 48 semanas)**

1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	32% (n=99)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------	---------------	------------

**Notas** - IC: Intervalo de confiança; CR: Coorte randomizada; CNR: Coorte não randomizada; DP: Desvio Padrão.

a. Viés de confundimento do efeito da intervenção e classificação das intervenções. O status da intervenção afetou o risco do desfecho.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.64



- b. Leve sobreposição de intervalos de confiança.
  - c. Foram realizadas múltiplas análises para o desfecho qualidade de vida. A variável foi mensurada pelo método FAHI (tradicional para pessoas com HIV), EQ-5D-3L-EUA e UK. Os desvios da intervenção pretendida afetaram os resultados do estudo, uma vez que, pelo menos 15 pacientes tiveram intervenção de outro medicamento.
  - d. O viés na mensuração dos desfechos pode ter sido influenciado, uma vez que o conhecimento sobre a intervenção recebida pode ter condicionado a não adesão ao tratamento diante do risco de não eficácia.
- Fonte: Adaptado de GRADE PRO (2023).

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.65

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A multirresistência abordada neste PTC envolve indivíduos adultos que vivem com o vírus HIV-1 e que apresentaram resistência terapêutica a pelo menos quatro classes de ARVs. Este mesmo perfil se repete no estudo BRIGHTE, onde os indivíduos avaliados apresentavam vírus com resistência a pelo menos quatro das seis classes de ARVs, podendo ser ITRN, ITRNN, IP, INI, inibidores de fusão e antagonistas da CCR5.

Foram observadas as evidências de eficácia para o fostensavir em associação com outros ARVs em indivíduos com HIV-1 multirresistentes a pelo menos quatro classes. Dentre os ARVs associados ao uso de fostensavir estão dolutegravir, darunavir, tenofovir, etravirina, maraviroque, enfuvirtida e ibalizumabe. Destes, apenas o último encontra-se fora da RENAME e até o momento não possui registro na Anvisa.


Os resultados observados no estudo BRIGHTE durante a fase randomizada, que durou oito dias, demonstraram que o medicamento é eficaz, em associação à TBO falha, na redução de RNA viral, quando comparado ao placebo também associado à TBO ( $p < 0,001$ ). Quanto à segurança, ocorreram mais EA no grupo que utilizou o fostensavir quando comparado ao grupo placebo até o 8º dia de tratamento. Neste grupo, os EA mais importantes foram os gastrointestinais. Vale destacar que essas evidências são de eficácia e que o comparador (placebo com uso de dois ARVs falhos) pode não refletir a prática clínica.

Para outros desfechos avaliados em 48 semanas, não foi adotado o uso comparador. Nos indivíduos com uma ou duas opções de ARVs totalmente ativos que associaram fostensavir a uma TBO, foi observado alcance de resposta virológica, aumento de contagem de linfócitos T-CD4+ e incremento de qualidade de vida em 48 semanas de tratamento. Em 96 semanas, verificou-se que mais indivíduos alcançaram resposta virológica favorável e houve aumento de contagem de linfócitos T-CD4+. Os três desfechos também foram observados em indivíduos sem opções de ARVs totalmente ativos, porém com valores menores do que os observados em participantes com mais opções de ARVs totalmente ativos. Em 240 semanas, a resposta virológica para coorte randomizada foi 45%, consideravelmente inferior a resposta alcançada em 48 semanas (54%). Reforça-se que a taxa de resposta virológica demonstrou ser menor entre os participantes que apresentavam doença em estágio avançado na linha de base. Neste cenário, o fostensavir apresentou resultados de baixa certeza de evidência.

Foi observada também, com baixa certeza de evidência, menor proporção de ocorrência de falha virológica (com leve crescimento entre 48 e 96 semanas) nos indivíduos com uma ou duas opções de ARVs totalmente ativos em comparação com aqueles sem opções. A adesão ao tratamento foi maior no primeiro grupo em comparação com o segundo.

Quanto à segurança, ainda com baixa certeza de evidência, os indivíduos com opções de ARVs totalmente ativo apresentaram menos mortes e EA em comparação aos indivíduos sem opção. Um estudo conduzido por Lagishetty et al.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.66



(2020)<sup>45</sup> demonstrou por meio de um ensaio clínico com participantes virgens de TARV que o uso do fostensavir em uma dose de 2.400 mg duas vezes ao dia foi capaz de promover o prolongamento do intervalo QT.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.67

## REFERÊNCIAS

1. Guo Q, Ho HT, Dicker I, Fan L, Zhou N, Friberg J, et al. Biochemical and Genetic Characterizations of a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitor That Blocks gp120-CD4 Interactions. *J Virol*. 2003;77(19):10528–36.
2. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*. 2000;18(4):389–99.
3. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(4):809–26.
4. Brasil M da SS de V em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das. 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. 2018. 410 p.
5. (UNAIDS) JUNP on H. FACT SHEET 2022: Global HIV statistics [Internet]. *Urban Affairs Quarterly*. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
6. Brasil M da SS de V em S. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022 [Internet]. 2022. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 1–78. Available from: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim\\_HIV\\_Aids\\_2022\\_internet\\_24.11\\_finalizado.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim_HIV_Aids_2022_internet_24.11_finalizado.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/>
8. Pires IL, Soares MA, Speranza FAB, Ishii SK, Vieira MCG, Gouvêa MIFS, et al. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance Mutations and Subtypes in Drug-Naive, Infected Individuals in the Army Health Service of Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):426–30.
9. WHO. HIV Drug Resistance Report 2021. Technical report. 2021. [Internet]. Who. 2021 [cited 2023 Mar 31]. p. 125. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
10. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Heal [Internet]*. 2022;11–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.12.011>
11. Brasil M da S. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. 148 p.
12. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):249–53.
13. Brasil M da S. Portaria SECTICS/MS No 56, de 18 de outubro de 2023 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 - Tratamento. 2023;1. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo1Tratamento.pdf>
14. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
15. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1002–11.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.68

16. ViiV Healthcare. Rukobia [Internet]. 2020. [cited 2023 Apr 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf)
17. Muccini C, Canetti D, Castagna A, Spagnuolo V. Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16(January 2022):297–304.
18. Anvisa. Consulta: Medicamentos [Internet]. 2023. 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
20. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1232–43.
21. CMED - Listas de preços de medicamentos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
22. Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362503>
23. OAR - HIVinfo N, Info C. Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021;2,76.
24. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV.* 2020;7(11):e740–51.
25. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, Aberg J, Cassetti I, Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *Aids.* 2021;35(7):1061–72.
26. Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga J V., Mendo Urbina F, Katlama C, et al. Week 240 Efficacy and Safety of Fostemsavir Plus Optimized Background Therapy in Heavily Treatment-Experienced Adults with HIV-1. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023;12(9):2321–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00870-6>
27. Anderson SJ, Murray M, Cella D, Grossberg R, Hagins D, Towner W, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHTE Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. *Patient.* 2022;15(1):131–43.
28. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, Katlama C, Friis-Møller N, Weber J, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *Aids.* 2005;19(3):319–30.
29. B. Ledergerber , C Katlama , Ó Kirk , P Reiss , A d’Arminio Monforte , B Knysz , M Dietrich , AN Phillips JL. Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Infect Dis Clin Pract.* 2005;12(2):138–9.
30. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d’Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Mar 16];28(7):1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFvh/?lang=pt>
31. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
32. European Medicines Agency. Página Inicial EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.69

33. Cortellis. Página Inicial Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
34. Trials C. Página Inicial ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
35. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Página Inicial do Cadth [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
37. National Institute for Clinical Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
38. (NICE) NI for H and CE. Project information | Fostemsavir for treating adults with multidrug resistant HIV-1 for whom it is not possible to construct a suppressive anti-viral regimen [ID2726] | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10605>
39. NHS. Clinical commissioning policy: Fostemsavir for multi-drug resistant HIV-1 infection (adult) [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-fostemsavir/>
40. Healthcare V, Limited UK. Fostemsavir 600 mg prolonged-release tablets ( Rukobia<sup>®</sup> ). Scottish Med Consort. 2021;(July):2389.
41. fostemsavir | CADTH [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.cadth.ca/fostemsavir>
42. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, Lai A, Dusina A, Bezenchek A, et al. Prevalence and factors associated with HIV-1 multi-drug resistance over the past two decades in the Italian ARCA database. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Feb 1;57(2):106252.
43. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2023 Mar 31];38(5):723–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/38/5/723/281563>
44. Frenkel LM, Tobin NH. Understanding HIV-1 Drug Resistance. 2004;26(2):116–21.
45. Lagishetty C, Moore K, Ackerman P, Llamoso C, Magee M. Effects of Temsavir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure–Response Analysis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 31];13(4):769. Available from: [/pmc/articles/PMC7359933/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359933/)
46. Rayyan. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
47. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://apps.automeris.io/wpd/>
48. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(3):336–44.
49. Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):113–20.
50. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.70

Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2019 Apr 1;6(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz073/5319214>

51. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV [Internet]. 2017 Apr;4(4):e177–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235230181730005X>

52. Tancredi MV, Pinto VM, Silva MH da, Pimentel SR, Silva TSB da, Ito SMA, et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010\*. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2017 Mar;26(2):379–87. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379)

53. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. WHO Press. 2022. 48 p.

54. André Soares Santos, Augusto Afonso Guerra-Junior, Brian Godman, Alec Morton CMR. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(3):277–88.

55. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)

56. Virais CG de V do H e das H. DVIAHV | Indicadores Clínicos [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>



## ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Análise de Custo-Efetividade

Fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV multirresistentes aos antirretrovirais

Dezembro de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.72



## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Esta análise de custo-efetividade foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do fostensavir para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.73

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do fostensavir para pessoas vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs. Para a análise foi elaborado um modelo econômico no software *TreeAge Pro 2023*, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist* CHEERS Task Force Report – 2022<sup>48</sup> e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 12.

#### Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pessoas vivendo com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Fostensavir 600 mg + TBO
Comparador	TBO* - uso de pelo menos 1 ARV ou mais combinados *(dolutegravir + darunavir + tenofovir + lamivudina + maraviroque + etravirina)
Horizonte temporal	1 ano
Medida de efetividade	Resposta terapêutica (resposta virológica, <40 cópias HIV-1 por mL)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não aplicado. Trata-se de um modelo com horizonte temporal curto.
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Realizada

Fonte: Elaboração própria.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Descrição e racional do modelo

Uma árvore de decisão foi desenvolvida para conduzir uma ACE e comparar o uso de fostensavir associado à TBO *versus* o tratamento TBO. Em ambos os braços da árvore os indivíduos iniciam no modelo conforme a faixa de contagem linfócitos T-CD4+: 0-19 céls/microlitro, 20-49 céls/microlitro, 50-99 céls/microlitro, 100-199 céls/microlitro e 200 céls/microlitro ou mais (Figura 9). **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.74

**Figura 89. Contagem de células CD4+ na linha de base**

	N	n (%)	n	Mean Change from Baseline (SD)
<b>Total Randomized Cohort</b>	272	146 (54)	248	90 (112)
<b>Baseline CD4+ T-cell count (cells/<math>\mu</math>L)</b>				
<20	72	25 (35)	58	145 (109)
20 to <50	25	12 (48)	20	149 (93)
50 to <100	39	22 (56)	30	126 (104)
100 to <200	63	37 (59)	57	123 (101)
$\geq$ 200	73	50 (68)	63	150 (196)

Fonte: Material suplementar, Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>.

Considerou-se que o esquema TBO consiste no uso simultâneo pelos indivíduos de até seis medicamentos disponíveis neste esquema. Entretanto, sabe-se que neste esquema no máximo dois ARVs ainda estão totalmente ativos. As proporções adotadas de ARVs foram baseadas no ensaio clínico pivotal do fostensavir, conforme Figura 9 109:

**Figura 9 10. Proporções de ARV na TBO descritas no estudo pivotal BRIGHTE.**

**Table S2. Most Common Antiretrovirals in the Initial Optimized Background Therapy**

Class	ARV*	Randomized Cohort	Non-randomized Cohort
		(N=272)	(N=99)
INSTI	Dolutegravir	229 (84%) <sup>†</sup>	74 (75%) <sup>‡</sup>
PI	Darunavir	134 (49%) <sup>§</sup>	71 (72%) <sup>¶</sup>
NRTI	Tenofovir <sup>¶</sup>	116 (43%)	74 (75%)
NNRTI	Etravirine	54 (20%)	21 (21%)
CCR5 antagonist	Maraviroc	52 (19%)	8 (8%)
Entry inhibitor	Enfuvirtide	28 (10%)	11 (11%)
	Ibalizumab	0	15 (15%)

Data from the August 2018 database lock. Data are n (%) unless otherwise indicated.

\*ARVs that were included in the optimized background therapy for at least 10% of study participants in either cohort.

<sup>†</sup>Twice daily in 75% (171/229).

<sup>‡</sup>Twice daily in 92% (68/74).

<sup>§</sup>Twice daily in 74% (99/134).

<sup>¶</sup>Twice daily in 89% (63/71).

<sup>¶</sup>Most tenofovir was administered as tenofovir disoproxil fumarate. Only 5 subjects took tenofovir alafenamide fumarate (2 from the Randomized Cohort and 3 from the Non-Randomized Cohort).

ARV denotes antiretroviral, INSTI integrase strand transfer inhibitor, NNRTI non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse transcriptase inhibitor, and PI protease inhibitor.

Fonte: Material suplementar, Kozal et al. (2020)<sup>20</sup>.

Os indivíduos no braço fostensavir + TBO podem ou não apresentar resposta terapêutica ao tratamento, definido por atingir a contagem <40 cópias/mL de RNA HIV-1 (resposta virológica), conforme dados do ensaio clínico pivotal<sup>20</sup>. Indivíduos que não atingem resposta terapêutica apresentam probabilidade de desenvolver ou não Aids. Assumiu-se como premissa que indivíduos que atingem resposta terapêutica não desenvolvem Aids no período de um ano.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>75</sup>

Para o braço comparador, considerando a ausência de evidências de eficácia para a TBO, assumiu-se que os indivíduos se manteriam como não resposta, ou seja, contagem de RNA HIV-1 >40 cópias/mL, e apresentariam probabilidade de desenvolver ou não Aids, de acordo com a contagem inicial de linfócitos T-CD4+.

Para pessoas que evoluem para Aids, em ambos os braços, foi aplicada uma probabilidade de óbito em um ano. Os parâmetros de custos e probabilidades utilizados no modelo estão descritos no item 4.7 Desfechos de saúde.

## 4.2 População-alvo

Considerou-se como população desta análise PVHA, adultos, com multirresistência a pelo menos quatro classes terapêuticas de ARVs.

## 4.3 Perspectiva

A análise foi executada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 4.4 Comparadores

A partir da população em análise, considerou-se que o esquema TBO consiste no uso simultâneo pelos pacientes de até seis medicamentos disponíveis neste esquema. Entretanto, sabe-se que neste esquema no máximo dois ARVs ainda estão totalmente ativos, segundo a frequência de presença de ARV apresentada no estudo pivotal (Figura 9 **10**). A TBO foi parametrizada apenas com os tratamentos atualmente preconizados pelo PCDT para Manejo da infecção pelo HIV em adultos<sup>13</sup>.

## 4.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal definido foi de um ano de tratamento (365,25 dias, considerando a ocorrência de anos bissextos a cada quatro anos).

## 4.6 Taxa de desconto

Por se tratar de um modelo de curto horizonte temporal, não foram consideradas taxas de desconto para custos ou desfechos.

## 4.7 Desfechos de saúde

Assumiu-se que, em ambos os braços (comparador e intervenção), os indivíduos entram no modelo de acordo com a faixa de contagem de linfócitos T-CD4+ conforme a distribuição apresentada na linha de base do estudo BRIGHTE<sup>20</sup> descrita no Quadro 13 a seguir.

**Quadro 13. Contagem de linfócitos T-CD4+ na linha de base.**

Contagem de linfócitos T-CD4+	Fostensavir	TBO	Referência
CD4+ <20 céls/microlitro	26,0%	26,0%	Kozal et al. (2020)
CD4+ 20 a <50 céls/microlitro	9,0%	9,0%	
CD4+ 50 a <100 céls/microlitro	14,0%	14,0%	
CD4+ 100 a <200 céls/microlitro	23,0%	23,0%	
CD4+ ≥200 céls/microlitro	28,0%	28,0%	

Fonte: elaboração própria.

A probabilidade de atingir resposta terapêutica para os indivíduos no braço fostensavir foi extraída do estudo BRIGHTE<sup>20</sup>, conforme a faixa de linfócitos T-CD4+ apresentada na linha de base (Quadro 14).

**Quadro 14. Resposta virológica a partir da contagem de linfócitos T-CD4+ na linha de base**

Linfócitos T-CD4+ céls/microlitro	Fostensavir	Referência
CD4+ <20 céls/microlitro	35,0%	Kozal et al. (2020)
CD4+ 20 a <50 céls/microlitro	48,0%	
CD4+ 50 a <100 céls/microlitro	56,0%	
CD4+ 100 a <200 céls/microlitro	59,0%	
CD4+ ≥200 céls/microlitro	68,0%	

Fonte: Elaboração própria.

Fostensavir: Resposta virológica em 48 semanas.

Em decorrência da falha terapêutica no braço fostensavir, ou para todos os indivíduos no braço TBO, foram consideradas probabilidades de desenvolvimento de Aids a partir da contagem de linfócitos T-CD4+. Estas probabilidades foram extraídas do estudo de Holkmann et al. 2005<sup>28</sup> que realizou uma análise sobre o risco de Aids e morte com base na contagem de linfócitos T-CD4+.

Como não foi possível relacionar óbitos a partir dos estudos do fostensavir, a probabilidade de óbito em decorrência da Aids foi extraída do estudo de Ledergerber et al. 2005<sup>29</sup>, que avaliou, por meio de um estudo observacional, a incidência de Aids e morte conforme contagem de linfócitos T-CD4+ (Quadro 15).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>77</sup>

**Quadro 15. Probabilidade de Aids a partir da contagem de linfócitos T-CD4+.**

	Parâmetros	Probabilidades	Referência
<b>Probabilidade de Aids conforme contagem de T-CD4+</b>	T-CD4+ 0-50 céls/microlitro	29,6%	Holkmann et al. 2005
	T-CD4+ 51-100 céls/microlitro	13,2%	
	T-CD4+ 101-200 céls/microlitro	4,7%	
	T-CD4+ 201-350 céls/microlitro	1,7%	
	T-CD4+ 351-500 céls/microlitro	0,9%	
	T-CD4+ ≥500 céls/microlitro	0,6%	
<b>Mortalidade por Aids conforme contagem T-CD4+</b>	T-CD4+ 0-20 céls/microlitro	26,2%	Ledergerber et al. 2005
	T-CD4+ 21-50 céls/microlitro	11,9%	
	T-CD4+ 51-100 céls/microlitro	5,50%	
	T-CD4+ 101-200 céls/microlitro	2,00%	
	T-CD4+ 201-350 céls/microlitro	0,80%	
	T-CD4+ 351-500 céls/microlitro	0,40%	
	T-CD4+ ≥500 céls/microlitro	0,40%	

Fonte: elaboração própria.

## 4.8 Estimativa de recursos e custos

Foram incluídos na análise apenas custos médicos diretos. Os itens a serem precificados foram baseados em recomendações do PCDT para tratamento de PVHA<sup>13</sup> (Quadro 16)

### Quadro 16.

Nos custos com o tratamento ARV, foi utilizado o preço do fostensavir e o custo da TBO, que foi calculada a partir da distribuição percentual dos ARVs mais utilizados no estudo pivotal do fostensavir, que pode ser vista na Figura 9 **10**. Estes ARVs estão previstos no PCDT<sup>13</sup> para o tratamento de resgate de PVHA após múltiplas falhas. Considerando que a pessoa vivendo com HIV-1 multirresistente deverá realizar uso do fostensavir associado à TBO, considerou-se para o braço do fostensavir a mesma distribuição utilizada no braço comparador.

Uma vez que os estudos do fostensavir não permitem extrair adequadamente dados para a ocorrência de infecções oportunistas (desfecho Aids), foram consideradas as probabilidades destas ocorrências, conforme o estudo de Meng et al. 2023<sup>49</sup>, Falci et al. 2019<sup>50</sup>, Wang et al. 2017<sup>51</sup>, Tancredi et al. 2017<sup>52</sup>. Os custos diretos do tratamento medicamentoso destas infecções foram estimados de acordo com as recomendações do PCDT e Diretrizes de tratamento<sup>53</sup> (Quadro 17).

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em outubro de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

### Quadro 16. Custos considerados no modelo.

Parâmetros	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte (custo)	Percentual de uso em esquemas de TBO conforme estudo BRIGHTE
<b>Antirretrovirais</b>				
Fostensavir 600 mg	196,73	143,612,90	Proposta fabricante	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.78

Etravirina 200 mg (01 comp 12/12h)	12,65	9.234,50	Painel de preços Governo Federal	20%
Maraviroque 300 mg (01 comp 12/12h)	43,82 <sup>a</sup>	31.988,60	Painel de preços Governo Federal	19%
Enfuvirtida 90 mg (02 ampolas (12/12h)	61,64	89.994,40	Painel de preços Governo Federal*	10%
Darunavir 600mg comprimido	4,88	3562,40	Banco de preços em saúde	49%
Dolutegravir 50mg comprimido	5,01	3657,30	Banco de preços em saúde	84%
Tenofovir+lamivudina comprimido	2,24	817,60	Banco de preços em saúde	43%

Fonte: Elaboração própria. +

<sup>a</sup>Preço encontrado para apresentação de 150mg

<sup>1</sup>Foi considerado o custo anual de esquemas de TBO, conforme Figura 9 **10**.

Nesta modelagem econômica foi adotado um cenário de proporção de uso dos diversos medicamentos ARVs do esquema TBO disponíveis para os pacientes brasileiros, a partir dos percentuais de uso apresentados no estudo de Kozal et al (2020)<sup>20</sup>. O custo médio anual da TBO foi estimado em **R\$ 22.476,19** por pessoa.

**Quadro 17. Probabilidades e custos mensais de tratamento de infecções oportunistas que levam à internação de pessoas com Aids**

Infecções oportunistas na Aids	Probabilidade	Custo unitário	Custo subtotal/total
<b>Pneumonia por <i>P. jirovecii</i></b>	39,80%	-	-
Sulfametoxazol + trimetoprima (800+160 mg) comprimido – 20 mg de trimetoprima/kg por 21 dias (147 comprimidos no total)	-	R\$ 0,38	R\$ 55,86
Clindamicina 600 mg EV 6/6 horas por 21 dias (168 ampolas no total)	-	R\$ 4,69	R\$ 787,92
Primaquina 15 a 30 mg por 21 dias (21 comprimidos no total)	-	R\$ 1,19	R\$ 24,99
Prednisona 80 mg por 5 dias, 40 mg por 5 dias e 20 mg por 10 dias (160 comprimidos no total)	-	R\$ 0,64	R\$ 102,40
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 386,53</b>
<b>Tuberculose</b>	35,30%	-	-
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (150+75+400+275 mg) comprimido – 4x ao dia nos primeiros 60 dias	-	R\$ 0,60	R\$ 144,00
Rifampicina + isoniazida (150+75 mg) comprimido - 4x/dia nos 120 dias seguintes	-	R\$ 0,12	R\$ 57,60
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 71,16</b>
<b>Candidíase orofaríngea</b>	28,80%	-	-
Fluconazol comprimido 100 mg – 01 comprimido/dia durante 14 dias (14 comprimidos no total)	-	R\$ 6,92	R\$ 96,88
Nistatina suspensão oral frasco 60 mL – 5 mL 5 vezes ao dia por 7 dias (03 frascos no total)	-	R\$ 4,25	R\$ 12,75
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 31,57</b>
<b>Candidíase esofágica</b>	28,80%	-	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.80



Infecções oportunistas na Aids	Probabilidade	Custo unitário	Custo subtotal/total
Fluconazol 200 a 400 mg/dia VO por 14 dias (28 comprimidos)		R\$ 5,32	R\$ 148,96
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 42,90</b>
<b>Citomegalovírus</b>	8,60%	-	-
Ganciclovir sódico 1mg/mL bolsa sol IV 500 mL – 5 mg/kg a cada 12h por 14 a 21 dias = 2 bolsas/dia (42 bolsas no total)	-	R\$ 148,99	R\$ 6.257,58
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 538,15</b>
<b>Dermatite</b>	4,40%	-	-
Cetoconazol 2% shampoo (01 frasco ao todo)	-	R\$ 5,02	R\$ 5,02
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 0,22</b>
<b>Herpesvírus</b>	2,40%	-	-
Aciclovir frasco-ampola 250 mg -10 mg/kg de peso IV 8/8h durante 7 dias (50 frascos no total)	-	R\$ 5,32	R\$ 266,00
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-	-	<b>R\$ 6,38</b>
<b>Toxoplasmose</b>	49,10%		
Sulfametoxazol + trimetoprima 25 mg/kg de sulfametoxazol, duas vezes por dia, VO (quatro comprimidos/ dia). Durante 6 semanas (168 comprimidos no total).	-	R\$ 0,38	R\$ 63,84
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-		<b>R\$ 31,35</b>
<b>Meningite criptocócica</b>	2,10%		
Indução: Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por 14 dias (56 frascos no total)		R\$ 1.085,71	R\$ 60.799,76

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.81

Infecções oportunistas na Aids	Probabilidade	Custo unitário	Custo subtotal/total
Flucitosina: 100 mg/kg/dia, via oral, de 6 em 6 horas por 14 dias (840 comprimidos/ dia) <sup>b</sup>			
Consolidação: Fluconazol 400 mg a 800 mg/dia, via oral por 8 semanas (448 comprimidos no total)	-	R\$ 5,32	R\$ 2.383,36
Manutenção: Fluconazol 200mg/dia, via oral por pelo menos 6 meses (360 comprimidos no total)	-	R\$ 5,32	R\$ 2.979,20
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-		<b>R\$ 1.389,41</b>
<b>Sarcoma de Kaposi</b>	6,00%		
Doxorrubicina 20mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por uma mediana de duração de 5 meses (25 frascos no total)	-	R\$ 38,04	R\$ 951,00
Paclitaxel 100mg/m <sup>2</sup> a cada 2 semanas mediana de duração de 8,9 meses (12 frascos no total)		R\$ 63,30	R\$ 759,60
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-		<b>R\$ 102,64</b>
<b>Pneumonia bacteriana</b>	1,04%		
Ceftriaxona 1g - 12/12h por 7 dias (14 frascos)	-	R\$ 5,21	R\$ 72,94
Azitromicina 500mg – VO - 24/24h por 5 dias.	-	R\$ 5,33	R\$ 26,65
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-		<b>R\$ 1,04</b>
<b>Histoplasmose</b>	21,60%		
Moderada: Itraconazol 200mg 3xdia, VO, por 3 dias, seguido de itraconazol 400mg/dia,VO, por 12 meses (1.478 comprimidos no total)		R\$ 1,27	R\$ 1.877,06
Grave: Anfotericina B complexo lipídico 5 mg/kg/dia, IV, por pelo menos 1 semana (49 frascos no total).	20%	R\$ 495,11	R\$ 24.260,39
Itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) de 12/12 horas, VO, por 12 meses (1.460 comprimidos).		R\$ 1,27	R\$ 1.854,20

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.82

Infecções oportunistas na Aids	Probabilidade	Custo unitário	Custo subtotal/total
<b>Custo total x probabilidade (1 ano)</b>	-		<b>R\$ 6.046,20</b>
<b>Custo total da Aids em 1 ano</b>			<b>R\$ 8.653,93</b>

Fonte: Adaptado de Banco de Preços em Saúde (BPS)/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerenciais (SIASG), e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) PMVG 18%. Meng et al. 2023; Falci et al. 2019; Wang et al. 2017; Tancredi et al. 2017.

<sup>a</sup> Preço médio de compra observado no BPS.

<sup>b</sup> Dados indisponíveis sobre preço nas plataformas BPS, Painel de compras e CMED agosto de 2023.

Nota: Foi considerado para cálculo de dose/kg uma PVHA com 70kg e 1,70cm.

Legenda: EV: endovenosa; VO: via oral; IV: intravenosa.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.83

## 4.9 Premissas do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica, destaca-se o cenário de uso de ARVs potencialmente combinados com fostensavir durante 1 ano. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Considerando a ausência de dados da literatura que permitissem a comparação com a população que participou do estudo BRIGHTE, assumiu-se que os indivíduos no braço TBO apresentarão resposta terapêutica padrão (igual a 1) e que permanecerão com os esquemas terapêuticos iniciais, já que não existe atualmente, no SUS, alternativa terapêutica;
- Para os custos da ocorrência da Aids, foram considerados apenas custos de tratamento antimicrobiano para as infecções oportunistas mais frequentes. Apesar de estes serem os maiores custos associados ao tratamento de infecções, os custos da Aids podem estar potencialmente subestimados, uma vez que outros custos para além do tratamento medicamentoso incidem;
- Devido à ausência de dados da literatura, foi realizada análise de sensibilidade para o modelo econômico considerando apenas a variação do custo do fostensavir, com o objetivo de verificar o preço do medicamento, com base na abordagem da fronteira de eficiência<sup>54</sup>;
- A avaliação esteve limitada ao horizonte temporal de um ano devido às evidências disponíveis.

## 4.10 Resultados

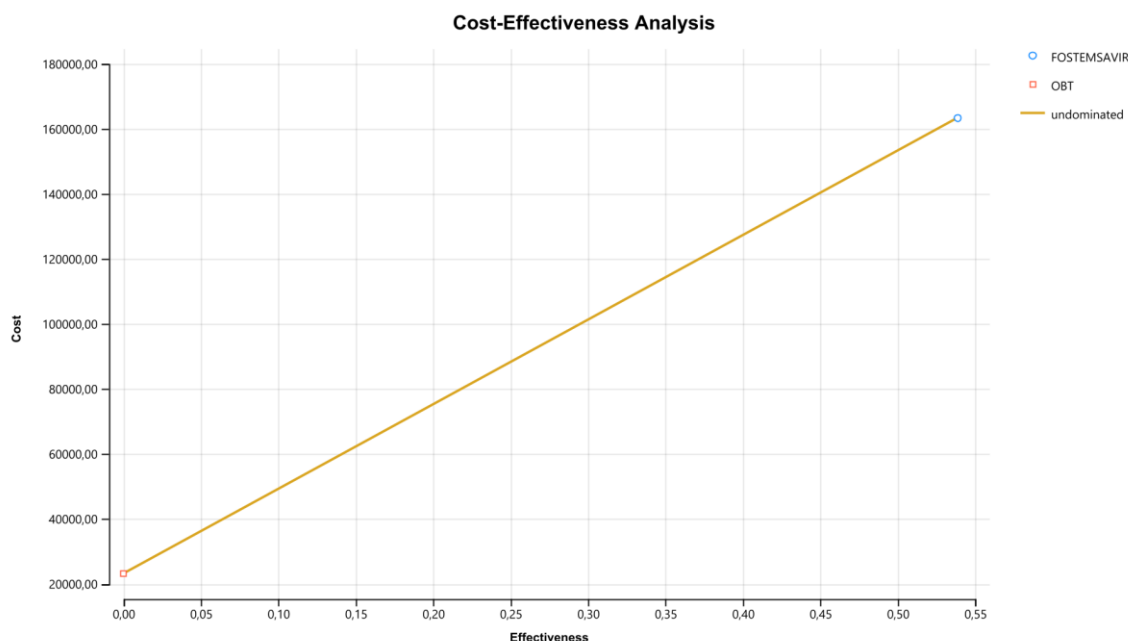
A análise de custo-efetividade resultou em um custo de R\$163.402,21 para fostensavir + TBO e R\$23.271,60 para a TBO em um ano de tratamento. O uso do fostensavir implicou em custo incremental de R\$140.130,61 com efetividade incremental de 54% para taxa de resposta terapêutica (redução de carga viral), com RCEI de R\$260.127,37 por resposta terapêutica (Tabela 1 e Figura 10).

**Tabela 1. Análise de custo-efetividade de fostensavir para tratamento de adultos que vivem com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes de antirretrovirais.**

Tecnologia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (Resposta terapêutica)	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Fostensavir	163.402,21	140.130,61	1,54	0,54	260.127,37
TBO	23.271,60				

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.  
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 10 11. Análise de custo-efetividade**



Legenda: OBT: *Optimized Background Therapy* -Terapia de base otimizada (TBO)  
 Fonte: Elaboração própria.

#### 4.11 Análise de sensibilidade – Abordagem da Fronteira da Eficiência

O modelo econômico utilizou como medida de efetividade a resposta terapêutica (redução de carga viral), o que inviabiliza o uso de limiares de custo-efetividade para se declarar um medicamento como custo-efetivo ou não.

Diante dessa limitação, com base na abordagem da fronteira de eficiência e, considerando que o fostensavir propicia taxa de resposta 54% maior que a TBO, foi feita a suposição de que a razão de custo-efetividade incremental do tratamento com fostensavir não deveria exceder o valor atualmente gasto pelo SUS, acrescido dos 54% de benefício adicional. Partindo dessa premissa, e utilizando como limiar de disposição a pagar R\$ 35.838,26, o valor para aquisição anual do fostensavir deveria ser inferior a R\$ 19.819,83 para que fosse considerado custo-efetivo. O preço proposto pelo fabricante foi de USD 39,58 por comprimido, representando um valor anual médio de R\$ 143.612,90 por pessoa (

Tabela 2 e

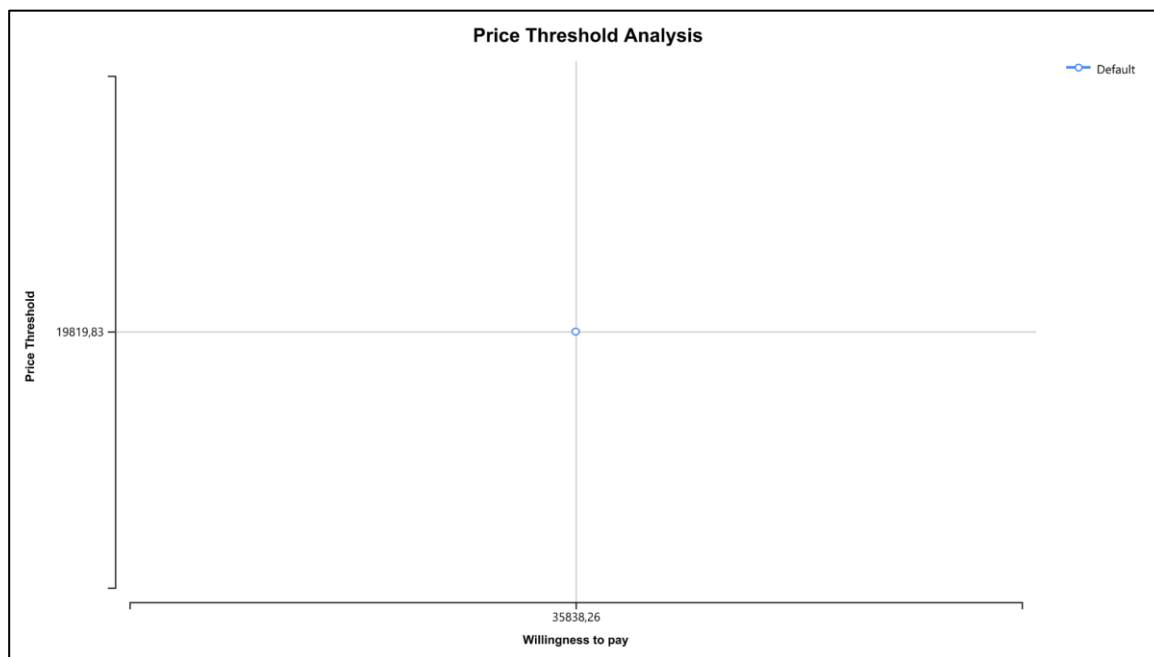
Figura 11).

**Tabela 2. Análise de limiar de preço do fostensavir.**

Custo Fostensavir baseline	ICER baseline	Disposição a pagar	Limiar
R\$ 143,612,90	R\$ 260.127,37	R\$ 35.838,26	R\$ 19.819,82

Fonte: Elaboração própria.

Figura 1112. Análise do limiar de disposição a pagar para o fostensavir



Fonte: Elaboração própria.

## REFERÊNCIAS

1. Guo Q, Ho HT, Dicker I, Fan L, Zhou N, Friberg J, et al. Biochemical and Genetic Characterizations of a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitor That Blocks gp120-CD4 Interactions. *J Virol.* 2003;77(19):10528–36.
2. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol.* 2000;18(4):389–99.
3. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(4):809–26.
4. Brasil M da SS de V em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das. 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. 2018. 410 p.
5. (UNAIDS) JUNP on H. FACT SHEET 2022: Global HIV statistics [Internet]. *Urban Affairs Quarterly.* 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
6. Brasil M da SS de V em S. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022 [Internet]. 2022. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 1–78. Available from: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim\\_HIV\\_Aids\\_2022\\_internet\\_24.11\\_finalizado.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim_HIV_Aids_2022_internet_24.11_finalizado.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/>
8. Pires IL, Soares MA, Speranza FAB, Ishii SK, Vieira MCG, Gouvêa MIFS, et al. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance Mutations and Subtypes in Drug-Naive, Infected Individuals in the Army Health Service of Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):426–30.
9. WHO. HIV Drug Resistance Report 2021. Technical report. 2021. [Internet]. Who. 2021 [cited 2023 Mar 31]. p. 125. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
10. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Heal [Internet].* 2022;11–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.12.011>
11. Brasil M da S. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. 148 p.
12. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):249–53.
13. Brasil M da S. Portaria SECTICS/MS No 56, de 18 de outubro de 2023 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 - Tratamento. 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMduto1Tratamento.pdf>
14. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
15. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1002–11.

16. ViiV Healthcare. Rukobia [Internet]. 2020. [cited 2023 Apr 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf)
17. Muccini C, Canetti D, Castagna A, Spagnuolo V. Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16(January 2022):297–304.
18. Anvisa. Consulta: Medicamentos [Internet]. 2023. 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
20. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1232–43.
21. CMED - Listas de preços de medicamentos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
22. Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362503>
23. OAR - HIVinfo N, Info C. Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021;2,76.
24. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV.* 2020;7(11):e740–51.
25. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, Aberg J, Cassetti I, Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *Aids.* 2021;35(7):1061–72.
26. Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga J V., Mendo Urbina F, Katlama C, et al. Week 240 Efficacy and Safety of Fostemsavir Plus Optimized Background Therapy in Heavily Treatment-Experienced Adults with HIV-1. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023;12(9):2321–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00870-6>
27. Anderson SJ, Murray M, Cella D, Grossberg R, Hagins D, Towner W, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHTE Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. *Patient.* 2022;15(1):131–43.
28. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, Katlama C, Friis-Møller N, Weber J, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *Aids.* 2005;19(3):319–30.
29. B. Ledergerber , C Katlama , Ó Kirk , P Reiss , A d’Arminio Monforte , B Knysz , M Dietrich , AN Phillips JL. Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Infect Dis Clin Pract.* 2005;12(2):138–9.
30. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d’Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Mar 16];28(7):1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFvh/?lang=pt>
31. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
32. European Medicines Agency. Página Inicial EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



33. Cortellis. Página Inicial Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
34. Trials C. Página Inicial ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
35. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Página Inicial do Cadth [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
37. National Institute for Clinical Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
38. (NICE) NI for H and CE. Project information | Fostemsavir for treating adults with multidrug resistant HIV-1 for whom it is not possible to construct a suppressive anti-viral regimen [ID2726] | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10605>
39. NHS. Clinical commissioning policy: Fostemsavir for multi-drug resistant HIV-1 infection (adult) [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-fostemsavir/>
40. Healthcare V, Limited UK. Fostemsavir 600 mg prolonged-release tablets ( Rukobia<sup>®</sup> ). Scottish Med Consort. 2021;(July):2389.
41. fostemsavir | CADTH [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.cadth.ca/fostemsavir>
42. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, Lai A, Dusina A, Bezenchek A, et al. Prevalence and factors associated with HIV-1 multi-drug resistance over the past two decades in the Italian ARCA database. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Feb 1;57(2):106252.
43. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2023 Mar 31];38(5):723–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/38/5/723/281563>
44. Frenkel LM, Tobin NH. Understanding HIV-1 Drug Resistance. 2004;26(2):116–21.
45. Lagishetty C, Moore K, Ackerman P, Llamoso C, Magee M. Effects of Temsavir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure–Response Analysis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 31];13(4):769. Available from: [/pmc/articles/PMC7359933/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359933/)
46. Rayyan. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
47. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://apps.automeris.io/wpd/>
48. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(3):336–44.
49. Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):113–20.
50. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort

Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2019 Apr 1;6(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz073/5319214>

51. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, et al. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV [Internet]. 2017 Apr;4(4):e177–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235230181730005X>

52. Tancredi MV, Pinto VM, Silva MH da, Pimentel SR, Silva TSB da, Ito SMA, et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010\*. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2017 Mar;26(2):379–87. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379)

53. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. WHO Press. 2022. 48 p.

54. André Soares Santos, Augusto Afonso Guerra-Junior, Brian Godman, Alec Morton CMR. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(3):277–88.

55. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)

56. Virais CG de V do H e das H. DVIAHV | Indicadores Clínicos [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>

## Análise de Impacto Orçamentário

Fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV multirresistentes aos antirretrovirais

Dezembro de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.91

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do fostensavir trometamol 600 mg para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Esta análise de impacto orçamentário foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do fostensavir para o tratamento de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, multirresistentes aos antirretrovirais, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

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

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) do fostensavir 600 mg no SUS para o tratamento de adultos que vivem com HIV-1 multirresistente a pelo menos quatro classes de antirretrovirais. O modelo de AIO foi elaborado no *Software Microsoft Office Excel® Professional Plus 2019* e seguiu as Diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde<sup>55</sup>.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.

#### 4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos (2024 a 2028), conforme as Diretrizes Metodológicas de impacto orçamentário do MS<sup>30</sup>.

#### 4.3 Preço proposto para incorporação

No dia 29 de setembro de 2023, a fabricante GSK apresentou uma proposta comercial para o fostensavir 600 mg. O preço proposto foi de USD 39,58. Considerando a cotação do dólar comercial no dia 04 de outubro de 2023 (R\$ 4,9705), o custo unitário por comprimido foi de R\$ 196,73 e o custo mensal do tratamento R\$ 11.803,80.

#### 4.4 Custos de tratamento

O fostensavir é indicado em associação com outros ARVs em indivíduos multirresistentes com falha na TARV<sup>20</sup>. Assim, os ARVs em uso pela população desta AIO não seriam modificados, com exceção dos medicamentos de uso restrito, maraviroque e etravirina, que seriam substituídos pelo fostensavir.

Foi considerado como preço unitário de cada comprimido de fostensavir 600 mg o valor de R\$ 196,73, conforme proposta comercial apresentada pelo fabricante GSK em 29 de setembro de 2023. Considerando a proposta apresentada, o custo anual do tratamento é R\$ 141.645,60.

O custo da atual terapia de resgate de PVHA com múltiplas falhas foi considerado conforme o quadro abaixo:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>93</sup>

#### Quadro 18. Custo com esquema de resgate de PVHA com múltiplas falhas (Cenário atual)

Parâmetros	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte (custo)
<b>Antirretrovirais</b>			
Etravirina 200 mg (01 comp 12/12h)	12,65	9.234,50	Painel de preços Governo Federal
Maraviroque 300 mg (12/12h)	43,82 <sup>a</sup>	31.988,60	Painel de preços Governo Federal
Darunavir 600mg comprimido (1x/dia)	4,88	3562,40	Banco de preços em saúde
Dolutegravir 50mg comprimido (12/12h)	5,01	3657,30	Banco de preços em saúde
Tenofovir+lamivudina comprimido (12/12h)	2,24	817,60	Banco de preços em saúde
Ritonavir 100mg (12/12h)	1,07	781,10	Banco de preços em saúde

Fonte: Painel de preços Governo Federal e Banco de preços em saúde.

#### 4.5 População

A partir de dados disponibilizados pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatite Virais foi considerado o cenário com a terceira linha de resgate após múltiplas falhas. O Quadro 19 detalha os critérios utilizados para construir o cenário e o resultado de PVHA estimado para cada um deles.

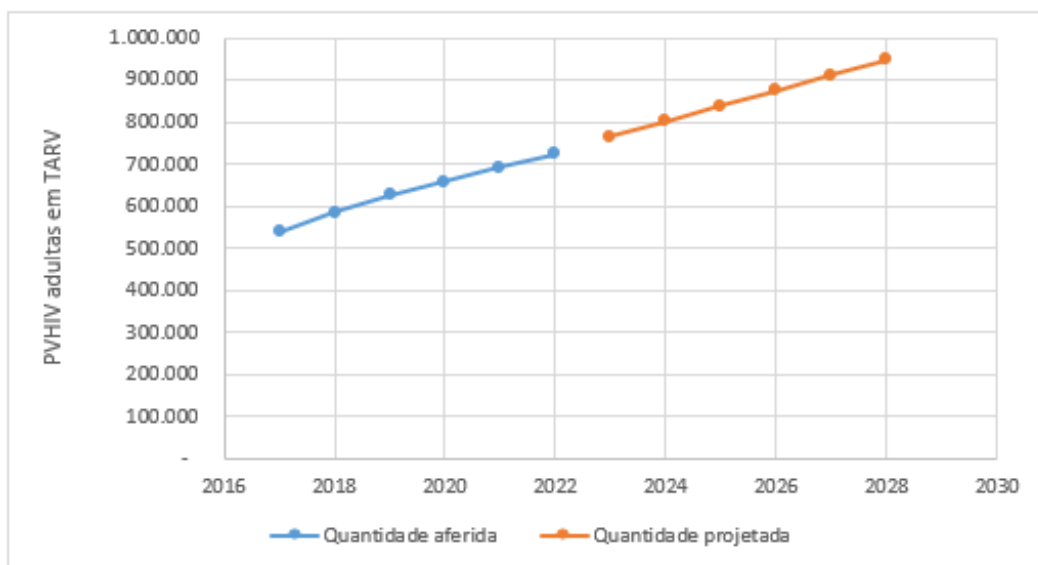
#### Quadro 19. Cenário considerado para cálculo de população elegível ao fostensavir no ano de 2023.

	Cenário
Critérios	*PVHA adultas em uso de um dos três ARV de resgate (maraviroque, etravirina e enfuvirtida) combinado dolutegravir + darunavir + ritonavir + tenofovir + lamivudina
<b>Estimativa da população elegível</b>	<b>690</b>

Fonte: \*proporção de uso dos medicamentos anual, conforme dados não publicados, informados pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais.

Foram também utilizados os dados sobre a quantidade total de PVHA adultas em TARV nos últimos anos (2018 a 2022) no Brasil<sup>56</sup>. A partir dessas quantidades, foi calculada a tendência dos valores para os anos seguintes (estimativa de PVHA) (

Figura 1213. Quantidades aferidas e projetadas de PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil



Fonte: adaptado de Brasil, 2023.

**Tabela 3 e**

**Figura 1213** Figura 12).

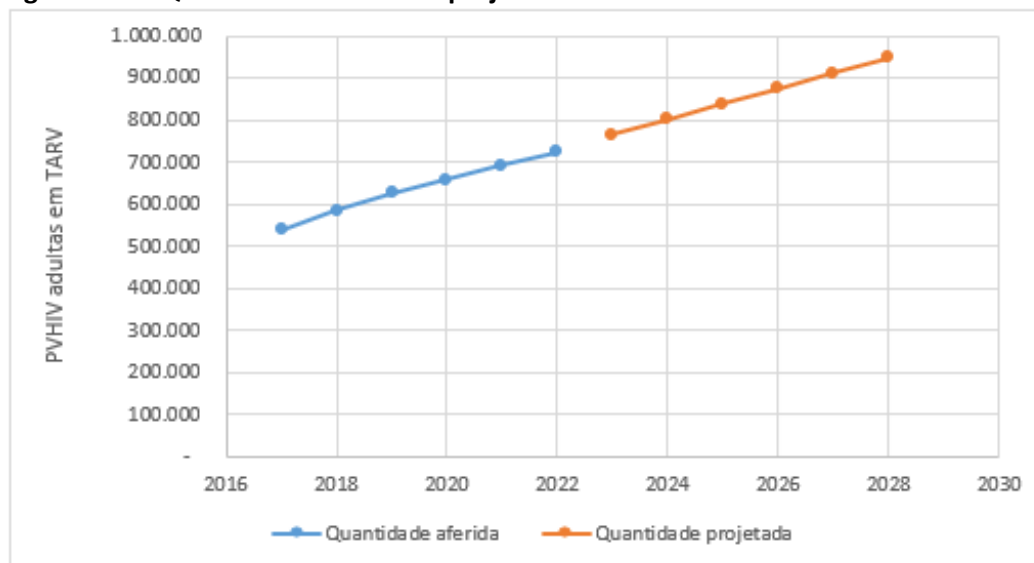
De acordo com a quantidade estimada de PVHA adulta em uso de TARV no Brasil no ano de 2023, foi calculada a taxa que representa nesse universo cada valor estimado da população elegível (Quadro 20). As taxas serviram para construir as estimativas de população elegível ao fostensavir para os anos seguintes, estimativas proporcionais ao aumento da quantidade de total de PVHA (Tabela 3).

**Quadro 20. Estimativa de população elegível ao fostensavir no ano de 2023 em cada um dos três cenários considerados.**

	Valor absoluto (2023)	Valor relativo (taxa)
Estimativa de PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV	766.035	100%
Estimativa de população elegível para o cenário	690	0,09%

Fonte: Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais<sup>56</sup> e dados não publicados

**Figura 1213. Quantidades aferidas e projetadas de PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil**



Fonte: adaptado de Brasil, 2023.

**Tabela 3. Quantidades aferida e projetada de PVHA com 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil e definição da população elegível ao fostensavir**

Dados aferidos	2017	2018	2019	2020	2021	2022
PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil	539.354	585.612	625.757	658.188	693.265	724.715
Dados projetados	2023	2024	2025	2026	2027	2028
PVHA de 18 anos ou mais em uso de TARV no Brasil	766.035	802.669	839.303	875.937	912.571	949.205
<b>População elegível para o cenário</b>	<b>690</b>	<b>722</b>	<b>755</b>	<b>788</b>	<b>821</b>	<b>854</b>

Fonte: Dados não publicados. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais

## 4.6 Comparador

O uso do comparador foi considerado no cenário atual e complementar a população que não irá utilizar fostensavir nos cenários de difusão conservador e moderado.

## 4.7 Market share

Para a AIO, foram considerados dois cenários. Atualmente o esquema ARV para a PVHA em resgate após múltiplas falhas é composto pelos medicamentos dolutegravir + darunavir + ritonavir + tenofovir + lamivudina + etravirina ou maraviroque.



O primeiro cenário, considera a difusão do fostensavir no padrão de difusão conservador, estimou-se que o fostensavir aumentaria 10% de sua participação no mercado a cada ano, atingindo 50% das pessoas elegíveis no quinto ano. O segundo cenário, considerou que a difusão do medicamento no mercado será moderada. Desta forma, considerou-se uma difusão inicial do fostensavir na ordem de 10% no primeiro ano e um aumento progressivo de 20% a partir do segundo ano, atingindo 90% das pessoas elegíveis até o quinto ano. Este segundo cenário pode ser o mais provável, já que apresenta uma dinâmica de difusão do fostensavir mais proporcional à necessidade dos indivíduos da população (em falha terapêutica) em estabelecer uma TARV efetiva Tabela 4.

**Tabela 4. Padrões de difusão propostos do *market share* utilizado na AIO do fostensavir em seus três cenários.**

	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Padrão de difusão conservador - fostensavir</b>					
	10%	20%	30%	40%	50%
<b>Padrão de difusão moderado - fostensavir</b>					
	10%	30%	50%	70%	90%

Fonte: elaboração própria

## 5. RESULTADOS

A

Tabela 5 a seguir apresenta a quantidade de PVHA estimada para cada ano da AIO, considerando o padrão de difusão para cada situação.

**Tabela 5. Estimativa da população elegível ao uso do fostensavir para cada situação, conforme *market share***

	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Situação</b>	<b>TBO</b>				
	722	755	788	821	854
	<b>Padrão de difusão conservador com fostensavir</b>				
	72	151	237	329	427
	<b>Padrão de difusão moderado com fostensavir</b>				
	72	227	394	575	769

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.97



Legenda: TBO: Terapia base otimizada.

Fonte: elaboração própria.

No panorama de incorporação do fostensavir, o cenário conservador (*market share* 10% ao ano) gera um impacto entre R\$ 10.975.053,60 a R\$ 65.109.874,58. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário conservador foi R\$ 185.241.468,80. No cenário de difusão moderado (*market share* 20% ao ano), o impacto da incorporação em cinco anos variou entre R\$ 10.975.053,60 e R\$ 117.197.774,25. O impacto orçamentário acumulado no cenário de difusão moderada foi R\$ 310.435.446,95 em cinco anos (Tabela 6).

Versão preliminar

**Tabela 6. Resultado da análise de impacto orçamentário para a análise principal (em R\$)**

<b>Estimativa de impacto orçamentário</b>						
	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>Acumulado em 5 anos</b>
<b>Cenário conservador (Fostensavir)</b>	R\$10.975.053,60	R\$23.028.487,22	R\$36.050.462,14	R\$50.077.591,26	R\$65.109.874,58	<b>R\$185.241.468,80</b>
<b>Cenário conservador (Terapia apenas TBO)</b>	R\$19.141.296,24	R\$17.784.463,62	R\$16.240.634,50	R\$14.502.739,99	R\$12.570.780,11	<b>R\$80.239.914,46</b>
<b>Impacto orçamentário incremental – cenário conservador</b>	R\$ 8.166.242,64	R\$ 5.244.023,60	R\$ 19.809.827,64	R\$ 35.574.851,27	R\$ 52.539.094,48	<b>R\$105.001.554,35</b>
<b>Cenário moderado (Fostensavir)</b>	R\$10.975.053,60	R\$34.542.730,83	R\$60.084.103,57	R\$87.635.784,70	R\$117.197.774,25	<b>R\$310.435.446,95</b>
<b>Cenário moderado (Terapia apenas TBO)</b>	R\$19.141.296,24	R\$15.561.405,67	R\$11.600.453,21	R\$7.251.370,00	R\$2.514.156,02	<b>R\$56.068.681,14</b>
<b>Impacto orçamentário incremental – cenário moderado</b>	R\$ 8.166.242,64	R\$ 18.981.325,16	R\$ 48.483.650,35	R\$ 80.384.414,71	R\$ 114.683.618,23	<b>R\$254.366.765,82</b>

Fonte: elaboração própria

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 99

## 6. LIMITAÇÕES

Nos cenários propostos foram assumidos que o crescimento da população elegível ao uso de fostensavir seria proporcional ao crescimento do número de PVHA adultas em TARV ao longo dos anos. Esse crescimento seguindo uma taxa fixa é uma estimativa e pode não refletir a realidade para os próximos anos. As quantidades e proporções de uso dos medicamentos por indivíduo foram adotadas com base nas quantidades informadas pela Coordenação Geral de Vigilância do HI/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde.

Versão preliminar

## REFERÊNCIAS

1. Guo Q, Ho HT, Dicker I, Fan L, Zhou N, Friberg J, et al. Biochemical and Genetic Characterizations of a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitor That Blocks gp120-CD4 Interactions. *J Virol*. 2003;77(19):10528–36.
2. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*. 2000;18(4):389–99.
3. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(4):809–26.
4. Brasil M da SS de V em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das. 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. 2018. 410 p.
5. (UNAIDS) JUNP on H. FACT SHEET 2022: Global HIV statistics [Internet]. *Urban Affairs Quarterly*. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
6. Brasil M da SS de V em S. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022 [Internet]. 2022. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 1–78. Available from: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim\\_HIV\\_Aids\\_2022\\_internet\\_24.11\\_finalizado.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Boletim_HIV_Aids_2022_internet_24.11_finalizado.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde. 2022 [cited 2023 Apr 3]. p. 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/>
8. Pires IL, Soares MA, Speranza FAB, Ishii SK, Vieira MCG, Gouvêa MIFS, et al. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance Mutations and Subtypes in Drug-Naive, Infected Individuals in the Army Health Service of Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):426–30.
9. WHO. HIV Drug Resistance Report 2021. Technical report. 2021. [Internet]. Who. 2021 [cited 2023 Mar 31]. p. 125. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
10. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Heal [Internet]*. 2022;11–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.12.011>
11. Brasil M da S. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. 148 p.
12. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):249–53.
13. Brasil M da S. Portaria SECTICS/MS No 56, de 18 de outubro de 2023 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 - Tratamento. 2023;1. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMduto1Tratamento.pdf>
14. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->

15. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1002–11.
16. ViiV Healthcare. Rukobia [Internet]. 2020. [cited 2023 Apr 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212950s000lbl.pdf)
17. Muccini C, Canetti D, Castagna A, Spagnuolo V. Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16(January 2022):297–304.
18. Anvisa. Consulta: Medicamentos [Internet]. 2023. 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. Economia M da. Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
20. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1232–43.
21. CMED - Listas de preços de medicamentos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
22. Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362503>
23. OAR - HIVinfo N, Info C. Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021;2,76.
24. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV.* 2020;7(11):e740–51.
25. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, Aberg J, Cassetti I, Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *Aids.* 2021;35(7):1061–72.
26. Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga J V., Mendo Urbina F, Katlama C, et al. Week 240 Efficacy and Safety of Fostemsavir Plus Optimized Background Therapy in Heavily Treatment-Experienced Adults with HIV-1. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023;12(9):2321–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00870-6>
27. Anderson SJ, Murray M, Cella D, Grossberg R, Hagins D, Towner W, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHTE Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. *Patient.* 2022;15(1):131–43.
28. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, Katlama C, Friis-Møller N, Weber J, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *Aids.* 2005;19(3):319–30.
29. B. Ledergerber , C Katlama , Ó Kirk , P Reiss , A d’Arminio Monforte , B Knysz , M Dietrich , AN Phillips JL. Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Infect Dis Clin Pract.* 2005;12(2):138–9.
30. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d’Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Mar 16];28(7):1223–38. Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/?lang=pt>
31. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

32. European Medicines Agency. Página Inicial EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
33. Cortellis. Página Inicial Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
34. Trials C. Página Inicial ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
35. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Página Inicial do Cadth [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
37. National Institute for Clinical Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
38. (NICE) NI for H and CE. Project information | Fostemsavir for treating adults with multidrug resistant HIV-1 for whom it is not possible to construct a suppressive anti-viral regimen [ID2726] | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10605>
39. NHS. Clinical commissioning policy: Fostemsavir for multi-drug resistant HIV-1 infection (adult) [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-fostemsavir/>
40. Healthcare V, Limited UK. Fostemsavir 600 mg prolonged-release tablets ( Rukobia<sup>®</sup> ). Scottish Med Consort. 2021;(July):2389.
41. fostemsavir | CADTH [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.cadth.ca/fostemsavir>
42. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, Lai A, Dusina A, Bezenchek A, et al. Prevalence and factors associated with HIV-1 multi-drug resistance over the past two decades in the Italian ARCA database. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Feb 1;57(2):106252.
43. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2023 Mar 31];38(5):723–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/38/5/723/281563>
44. Frenkel LM, Tobin NH. Understanding HIV-1 Drug Resistance. 2004;26(2):116–21.
45. Lagishetty C, Moore K, Ackerman P, Llamoso C, Magee M. Effects of Temsavir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure–Response Analysis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 31];13(4):769. Available from: [/pmc/articles/PMC7359933/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359933/)
46. Rayyan. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
47. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://apps.automeris.io/wpd/>
48. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(3):336–44.
49. Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):113–20.

50. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2019 Apr 1;6(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz073/5319214>
51. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, et al. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV [Internet]. 2017 Apr;4(4):e177–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235230181730005X>
52. Tancredi MV, Pinto VM, Silva MH da, Pimentel SR, Silva TSB da, Ito SMA, et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010\*. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2017 Mar;26(2):379–87. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200379&scielo=S2237-96222017000200379)
53. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. WHO Press. 2022. 48 p.
54. André Soares Santos, Augusto Afonso Guerra-Junior, Brian Godman, Alec Morton CMR. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(3):277–88.
55. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)
56. Virais CG de V do H e das H. DVIAHV | Indicadores Clínicos [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>





**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**