



Brasília, DF | Julho 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Bictegravir 50mg/entricitabina 200mg/tenofovir alafenamida 25mg
para o tratamento de pessoas vivendo com HIV

2025 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

Elaboração do Relatório

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Monitoramento do horizonte tecnológico

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

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munike Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

Andrija Oliveira Almeida

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Revisão

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

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

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 é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 Figuras

Figura 1. Estrutura química dos antirretrovirais da associação bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida	19
Figura 2. Interação bictegravir com intassoma viral do HIV-1.....	20
Figura 3. Taxa de filtração glomerular antes e depois do uso de tenofovir desoproxila e alafenamida.....	32
Figura 4. Níveis de β -2 microglobulina em 48 semanas após uso de tenofovir desoproxila e alafenamida.....	33
Figura 5. Mudança na taxa de filtração glomerular em um ano	34
Figura 6. Mudança na taxa de filtração glomerular após a troca para tenofovir alafenamida	35
Figura 7. Taxa anual de inícios de tratamento com AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG, por mil inícios de tratamento na população	73
Figura 8. Taxa anual de trocas não motivadas por falha para AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG, por mil PVHA em 1a linha no ano anterior	73
Figura 9. Número absoluto de usuários de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG por ano (incluindo resgates)	77
Figura 10. Fluxograma da seleção dos estudos.	88
Figura 11. Avaliação do Risco de Viés - ROB 2.0	92
Figura 12. Avaliação do risco de viés - Estudos não randomizados ROBINS-I	92
Figura 13. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC/ABC - Resposta virológica	93
Figura 14. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC - Resposta virológica	94
Figura 15. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC/ABC - Variação da carga viral de RNA-HIV-1.....	95
Figura 16. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC - Falha virológica	96
Figura 17. Análise de sensibilidade determinística bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida versus dolutegravir/lamivudina	125
Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida versus dolutegravir/abacavir/lamivudina.....	126
Figura 19. Diagrama de tornado Dolutegravir, zidovudina e lamivudina comparado ao bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.	127
Figura 20. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário moderado	152
Figura 21. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário arrojado	153
Figura 22. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional moderado.....	156
Figura 23. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional arrojado.....	157

Lista de Quadros

Quadro 1. Antirretrovirais aprovados na RENAME	11
Quadro 2. Esquema inicial TARV em adultos.....	11
Quadro 3. Esquema de terapia antirretroviral na população pediátrica	12
Quadro 4. Esquemas de resgate após falha do esquema inicial em adultos	12
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	21
Quadro 6. Preço do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida estipulado pela CMED.....	22
Quadro 7. Custo anual do tratamento de PVHA.....	23
Quadro 8. Comparadores disponíveis em evidências científicas	23
Quadro 9. Caracterização dos estudos para evidência complementar	27
Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas vivendo com HIV	43
Quadro 11. Proposta de ajuste no custo anual de usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia	70
Quadro 12. Proposta de ajuste no custo anual de usuários iniciando TARV com 50 anos ou mais (proporções reais observadas de janeiro a maio de 2025).....	71
Quadro 13. Proposta de ajuste no custo anual do tratamento comparador	71
Quadro 14. Resultado da AIO no cenário moderado com ajuste no custo anual do tratamento comparador	72
Quadro 15. Resultado da AIO no cenário arrojado com ajuste no custo anual do tratamento comparador	72
Quadro 16. Proposta de ajuste na projeção das populações de usuários de alternativas de primeira linha sem TDF diferentes de terapia dupla	75
Quadro 17. Variação do custo médios dos usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia com a projeção ajustada	75
Quadro 18. Variação do custo médios dos usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia com a projeção ajustada	76
Quadro 19. Resultado da AIO no cenário moderado com custo anual do tratamento comparador ajustado a partir das tendências divergentes de uso de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG.....	76
Quadro 20. Resultado da AIO no cenário arrojado com custo anual do tratamento comparador ajustado a partir das tendências divergentes de uso de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG.....	77
Quadro 21. Motivo de exclusão dos estudos selecionados após leitura completa	78
Quadro 22. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	86
Quadro 23. Característica dos estudos selecionados	89
Quadro 24. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida comparado a Dolutegravir/abacavir/lamivudina em Pessoas adultas vivendo com HIV-1/ Aids).	98

Quadro 25. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE – bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida comparado a dolutegravir/lamivudina para pessoas adultas vivendo com HIV-1/Aids.....	100
Quadro 26. Características do modelo de custo-minimização.....	119
Quadro 27. Características do modelo de custo-efetividade.....	119
Quadro 28. Custos inseridos ao modelo de custo-minimização.....	120
Quadro 29. Custos inseridos ao modelo de custo-efetividade - Tratamento de Aids.....	121
Quadro 30. Custos inseridos ao modelo de custo-efetividade.....	123
Quadro 31. Probabilidades utilizadas na análise de custo-efetividade.....	123
Quadro 32. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística - custo-minimização.....	124
Quadro 33. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística - custo-efetividade.....	124
Quadro 34. Custo anual dos esquemas.....	125
Quadro 35. Custos considerados nesta AIO para o comprimido de BIC/FTC/TAF.....	146
Quadro 36. População estimada pela área técnica conforme o Despacho enviado em maio de 2025.....	146
Quadro 37. População estimada para o impacto orçamentário.....	147
Quadro 38. Projeção da população elegível durante o horizonte temporal.....	147
Quadro 39. Custos dos esquemas antirretrovirais a serem substituídos pelo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.....	148
Quadro 40. Cálculo do custo médio dos antirretrovirais a serem substituídos ponderada pela quantidade de usuários de cada esquema.....	149
Quadro 41. <i>Market share</i> aplicado à AIO.....	150
Quadro 42. Estimativa de população elegível ao uso do BIC/FTC/TAF conforme padrão de <i>market share</i> definido.....	150
Quadro 43. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário moderado.....	151
Quadro 44. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário arrojado.....	151
Quadro 45. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional moderado.....	155
Quadro 46. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional arrojado.....	155

Lista de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros de estimativa populacional para o uso de BIC/FTC/TAF em 2025	38
Tabela 2. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento de pessoas vivendo com HIV	46
Tabela 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ..	84
Tabela 4. Resultado Custo-efetividade Dolutegravir, zidovudina e lamivudina comparado ao bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.	126

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	3
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	3
3.	RESUMO EXECUTIVO	4
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	9
	4.2 Diagnóstico e classificação da doença.....	9
	4.3 Tratamento recomendado	10
	Esquemas antirretrovirais a serem substituídos pela tecnologia	13
	4.4 Recomendações anteriores da Conitec.....	13
	4.5 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
	5.1 Preço proposto para a incorporação.....	22
	5.2 Custo do tratamento	23
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
	6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	24
	Resposta virológica.....	24
	Variação da contagem de RNA-HIV-1 em relação à linha de base.....	24
	Qualidade de vida	25
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	25
	Falha virológica	25
	Morte.....	25
	Eventos adversos	25
	6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	26
	6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	26
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	36
	7.1 Avaliação econômica	36
	7.2 Impacto orçamentário	37
8.	ACEITABILIDADE	40
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	40
10.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	41
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	42
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	49
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS APÓS ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA ÁREA TÉCNICA DO MS.....	50
15.	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC	51
16.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	52
17.	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICES.....	67

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	81
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	117
ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	143

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação da incorporação do medicamento bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF) ao elenco de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), demandado pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGHA/DATHI/SVSA/MS). Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFGM), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do BIC/FTC/TAF para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Bictegravir 50 mg, entricitabina 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF).

Indicação: Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) para uso adulto e pediátrico em crianças com idade igual ou superior a 6 anos e peso corporal de pelo menos 25 kg, sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase (INI), entricitabina (FTC) ou tenofovir. Essa tecnologia poderá ser utilizada por PVHA em início de tratamento ou em substituição a esquemas nas situações em que há evidências de toxicidade relacionada ao tenofovir desoproxila (TDF), como nos casos de pessoas com dano renal ou ósseo, idade acima de 50 anos e PVHA coinfectadas com o vírus do HIV e da hepatite B em uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF).

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

Introdução: 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). O tratamento da infecção por HIV é feito com o uso de terapia antirretroviral (TARV). Os objetivos da TARV são reduzir a morbimortalidade associada à Aids, estabelecer o estágio de condição crônica da infecção pelo HIV, aumentar expectativa de vida, reduzir a progressão da doença, reduzir comorbidades e possibilitar a recuperação da função imune. No Brasil, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, publicado em 2024, o esquema inicial de tratamento é feito a partir da associação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ITRNT), preferencialmente lamivudina (3TC) e tenofovir desoproxila (TDF), associados a um inibidor de integrase (INI), priorizando o dolutegravir (DTG). Em casos de intolerância ou contraindicação ao TDF, pode ocorrer a substituição por abacavir (ABC), desde que seja realizado o teste HLA-B*5701, com resultado negativo, ou por zidovudina (AZT). Na segunda linha de tratamento, dentre outros esquemas, em caso de intolerância ou contraindicação ao TDF, é recomendado o uso de DTG e darunavir + ritonavir (DRV+RTV).

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2021, a associação BIC/FTC/TAF foi avaliada para a população adulta e pediátrica (com 6 anos ou mais e peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidência de resistência presente ou passada aos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir, que estivessem virologicamente suprimidos e apresentassem doença renal crônica. A avaliação foi realizada por meio de um Relatório de análise crítica após a submissão pela demandante, a Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. Na 103ª Reunião Ordinária da Conitec, recomendou-se a não incorporação do BIC/FTC/TAF, considerando a existência de regimes de tratamento eficientes e seguros no SUS para a população proposta. O Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), no uso de suas atribuições legais, seguiu a recomendação da Conitec e decidiu não incorporar o medicamento.

Justificativa da demanda segundo área técnica do MS: Nos últimos anos, a infecção pelo HIV assumiu características de doença crônica, transformando os fatores associados ao envelhecimento em aspectos cada vez mais relevantes para o cuidado das PVHA. Observa-se ainda um aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis entre essas pessoas. Quanto aos esquemas de TARV disponíveis, de modo geral, eles apresentam eficácia comparável e fatores como toxicidade, interações medicamentosas, exposição prolongada e conveniência posológica ganharam importância durante a escolha do esquema antirretroviral – especialmente quanto a efeitos renais e sobre o metabolismo ósseo. Composto o esquema preferencial para início de TARV no Brasil, o TDF pode provocar efeitos nefrotóxicos e diminuição da densidade mineral óssea. Dentre as alternativas de esquemas sem TDF, está a terapia dupla (TD), 3TC/DTG, porém, ela é geralmente indicada para pacientes virologicamente suprimidos, sem histórico de falha virológica prévia a esses componentes ou mutações de resistência. Em pacientes iniciando o tratamento ou com histórico complexo de tratamento, regimes com três medicamentos ainda são preferíveis e os ARV preferenciais para a substituir o TDF em situações de dano renal ou ósseo são AZT ou ABC. Entretanto, o AZT pode levar à lipodistrofia, síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular e o ABC está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Outra questão relevante é o número de comprimidos dos esquemas baseados em AZT e ABC. Essas especificidades levaram a uma tendência mantida de queda

na proporção de usuários de esquemas contendo os dois ARV, emergindo a associação de DTG com DRV/r. No entanto, este esquema resulta em interações medicamentosas relevantes. Além disso, somente o DRV pode custar até o dobro do custo com outros esquemas completos. Assim, a proposta de incorporação do BIC/FTC/TAF visa a sua oferta como alternativa para PVHA com contraindicação ao TDF, limitações ao uso de AZT e ABC e que não cumpram os critérios para uso da TD, incluindo a indicação para início da TARV. Visa ainda frear o crescimento do uso de esquemas compostos por DRV/r, otimizando o uso dos recursos públicos. A combinação BIC/FTC/TAF tem se mostrado eficaz na supressão viral, com perfil favorável de segurança e tolerabilidade, sendo especialmente indicada para populações com comorbidades e que fazem uso de múltiplos medicamentos devido à sua baixa propensão a interações medicamentosas, apresentando como benefício adicional a coformulação em comprimido único em dose única diária, contribuindo para uma melhor adesão à TARV.

Pergunta: O medicamento bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de PVHA, incluindo adultos e crianças com dano renal ou ósseo, em comparação às TARVs dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/zidovudina/lamivudina, dolutegravir/darunavir/ritonavir e dolutegravir/lamivudina atualmente disponíveis no SUS?

Evidências clínicas: As evidências clínicas apontaram que o medicamento BIC/FTC/TAF é eficaz e seguro para o tratamento de PVHA. Os ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram a não inferioridade do BIC/FTC/TAF em comparação ao esquema dolutegravir/abacavir/lamivudina, enquanto, os estudos observacionais compararam a efetividade com o esquema dolutegravir/lamivudina. Em geral, a taxa de resposta virológica nos estudos avaliados foi superior a 90%, indicando a não inferioridade ao comparador. Todos os estudos evidenciaram a redução da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base e o aumento de células T-CD4+ em 48 e 96 semanas. Não foram identificados óbitos associados ao uso do medicamento na população em estudo, e a ocorrência de Aids entre os participantes com falha virológica também não foi mencionada. Eventos adversos graves foram notificados, principalmente associados à dor de cabeça e crises convulsivas tônico-clônicas. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a baixa, e o principal motivo de redução da certeza da evidência foi a presença de evidência indireta, uma vez que os estudos não foram conduzidos em PVHA com doença renal ou dano ósseo. Uma análise complementar foi realizada para avaliar a eficácia do BIC/FTC/TAF em PVHA adultos e pediátricos, com e sem experiência prévia ao uso de TARV. Nesta análise, foram incluídos apenas ensaios clínicos de braço único, sem comparador. O desfecho principal, resposta virológica, foi evidenciado em aproximadamente 90% dos participantes. Uma análise exploratória cinco anos após o início do tratamento revelou três ocorrências de falha virológica (>200 cópias/mL de RNA-HIV-1) em um total de 634 indivíduos, representando aproximadamente 0,47%. Outros estudos também revelaram uma baixa incidência de falha virológica associada ao medicamento. A ocorrência de Aids entre os participantes com falha virológica não foi mencionada. Foi realizada ainda uma busca na literatura sobre o uso do BIC/FTC/TAF em PVHA com doença renal ou dano ósseo. Não foram encontrados estudos com a coformulação exata, apenas estudos avaliando a troca entre TDF e TAF. Em que pesem as críticas sobre a qualidade metodológica dos estudos, em alguns deles foi observada melhora da função renal após troca, principalmente naqueles indivíduos com taxa de filtração glomerular mais baixas. Não foram encontrados estudos que avaliassem qualidade de vida e adesão ao tratamento.

Avaliação econômica: Foram realizadas quatro avaliações econômicas para estimar a diferença de custo entre o esquema BIC/FTC/TAF e as TARVs disponíveis para PVHA nas populações adulta e pediátrica. Embora diversas TARVs possam ser usadas como primeira linha de tratamento para HIV, apenas dois esquemas disponíveis no SUS foram diretamente comparados ao BIC/FTC/TAF: dolutegravir/lamivudina/abacavir e dolutegravir/lamivudina. Um terceiro esquema, de segunda linha de tratamento também foi comparado ao BIC/FTC/TAF: dolutegravir/darunavir/ritonavir. Com o objetivo de avaliar o custo incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do esquema com BIC/FTC/TAF comparado ao esquema dolutegravir/zidovudina/ lamivudina, foi conduzido modelo de avaliação econômica a partir de evidências indiretas e considerando os estudos pivotais dos respectivos esquemas. Todas as análises, foram conduzidas sob a perspectiva do SUS e consideraram os custos de um ano de tratamento, inicialmente, foi considerando o custo de R\$10,44 para a coformulação com BIC/FTC/TAF. Os resultados das avaliações de custo-minimização (ACM) baseadas nas evidências disponíveis indicaram que a coformulação com BIC teve um custo maior em comparação aos esquemas com dolutegravir/abacavir/lamivudina, com um aumento de R\$120,98, e com dolutegravir/lamivudina, com um aumento de R\$1.938,15. No entanto, em comparação ao esquema dolutegravir/darunavir/ritonavir, houve uma redução de

R\$1.883,40. A análise de sensibilidade determinística mostrou que o custo do esquema com BIC, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) de 18% (R\$ 114,47 por unidade), foi a principal variável que influenciou o modelo. Na ACE o BIC/FTC/TAF apresentou um custo incremental de R\$9.471,87, em relação ao comparador. A efetividade incremental foi de 0,045% e a RCEI foi de R\$26.230.155,20 por morte evitada. Tanto os modelos de ACM quanto os de ACE enfrentam limitações, principalmente pela ausência de estudos com comparadores diretos. Para o ACM envolvendo o esquema dolutegravir/darunavir/ritonavir, foram utilizados os resultados dos estudos pivotais de cada esquema separadamente, priorizando aqueles com populações mais semelhantes às em uso da coformulação com BIC. No modelo de ACE, a comparação também foi indireta, utilizando-se estudos com características populacionais e tempos de acompanhamento similares aos do esquema BIC/FTC/TAF.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário em um horizonte temporal de cinco anos (2026-2030), simulando a incorporação do BIC/FTC/TAF no SUS, comparado aos esquemas atualmente disponíveis que seriam substituídos (AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG, DRV/r+DTG, 3TC+DTG e TAF/3TC+DTG), caso o novo tratamento fosse incorporado. Consideraram-se dois preços unitários por comprimido de BIC/FTC/TAF, R\$10,44 – proposta comercial feita pelo fabricante, condicionada ao tratamento de 25.500 pacientes ao ano – e R\$114,64, PMVG 18%. O custo anual por paciente tratado com BIC/FTC/TAF foi estimado em R\$ 3.810,60 (se alcançada a quantidade mínima de 25.500 pacientes) e R\$ 41.781,55 (se não alcançada a quantidade mínima de 25.500 pacientes). O comparador da AIO foi uma média do custo de todos os esquemas que seriam substituídos pelo BIC/FTC/TAF ponderada pela quantidade de PVHA que os utilizam. Foram considerados os esquemas. A média ponderada resultou em um custo anual por paciente de R\$ R\$ 3.007,14. As estimativas da população elegível foram calculadas proporcionalmente ao crescimento projetado do número de PVHA em TARV no Brasil. Para o impacto orçamentário, foram elaborados dois padrões de *market share*: cenário moderado, com crescimento 7,5% ao ano; e o cenário arrojado, com crescimento 10% ao ano. No cenário moderado, o impacto orçamentário incremental, em cinco anos, variou entre R\$772.773.984,58 e R\$33.972.864,77 em cinco anos. O acumulado neste cenário foi de R\$1.823.031.976,20. No cenário arrojado, o impacto orçamentário variou entre R\$858.637.760,65 e R\$ 40.767.437,72 em cinco anos. O acumulado neste cenário foi de R\$984.815.309,60. Um cenário adicional considerando apenas o custo da proposta comercial (R\$10,44) foi estimado. Neste contexto, o acumulado em cinco anos variou entre R\$123.142.446,35 no cenário moderado e R\$143.969.707,43 no cenário arrojado. É importante destacar que, para que o cenário de impacto orçamentário baseado em uma população elegível inicial de 42.872 PVHA se concretize, a recomendação final da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) poderia estabelecer critérios claros de elegibilidade e indicação clínica para o uso do BIC/FTC/TAF, como o início de tratamento ou a substituição de esquemas em casos de contra-indicação ou toxicidade ao tenofovir, em conformidade com o perfil populacional definido na proposta.

Recomendações internacionais: As agências NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido), SMC (*Scottish Medicines Consortium* – SMC - Escócia), *Canada's Drug Agency* (CDA - Canadá) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) apresentaram parecer favorável à incorporação do medicamento BIC/FTC/TAF para adultos vivendo com HIV-1/Aids. A decisão favorável das agências foi motivada pelos resultados de eficácia, efetividade e análises econômicas apresentadas.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas 20 tecnologias em desenvolvimento para compor o esquema terapêutico de pessoas vivendo com HIV com diferentes idades, sendo três delas registradas na Anvisa (Cabotegravir, Rilpivirina e Doravirina). São elas: inibidor da integrase do HIV-1 (Cabotegravir, Pirmitegravir, VH4524184); inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo do HIV1 (Rilpivirina, Doravirina); inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo do HIV-1 (Islatravir); inibidor da proteína capsídeo p24 do HIV (Lenacapavir e Suricapavir); inibidor do ligante 1 da morte celular programada (Envafohimab, ABBV-1882); modulador de proteína gp41 do HIV-1e modulador de CD4 (Teropavimab); anticorpo monoclonal humanizado da classe VRC01 (GSK3810109A); terapia celular (CAR-T); terapia gênica (EBT-101), Vacina de DNA com alvo nos genes gag e pol do HIV (INO-6145); antagonista CD4 (PGDM-1400LS e TMB-365 + TMB-380); antagonista da integrina alfa-4/beta-7 (Trosunilimab) e inibidor da proteína gag do HIV (Dezecapavir). Os únicos com registro em agência sanitária são Cabotegravir, Rilpivirina, Doravirina e Lenacapavir. O medicamento Cabotegravir associado a Rilpivirina foi recomendado pelo Nice em 2022 e pelo CDA em 2020.

Considerações finais: O tratamento da infecção por HIV com TARV visa reduzir a morbimortalidade, aumentar a expectativa de vida e recuperar a função imune. Estudos sobre o BIC/FTC/TAF indicam eficácia, efetividade e segurança para PVHA, mostrando taxas de resposta virológica superiores a 90%, semelhantes aos esquemas dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina. A redução da carga viral e o aumento na contagem de células T-CD4+ foram observados. Em geral, os estudos indicaram que a resposta virológica foi alcançada em aproximadamente 90% das PVHA. Os estudos também indicaram baixa ocorrência de falha virológica e eventos adversos graves. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a baixa, e o principal motivo de redução da certeza da evidência foi a presença de evidência indireta, uma vez que os estudos não foram conduzidos em PVHA com doença renal ou dano ósseo. É importante destacar que, segundo a bula do medicamento, a segurança do BIC/FTC/TAF não foi estabelecida em indivíduos com clearance de creatinina estimada entre 15 mL/min e 30 mL/min e menos que 15 mL/min que não estejam em hemodiálise crônica. A bula ainda declara que o medicamento não deve ser iniciado nestes pacientes. A respeito dos resultados da avaliação econômica, as ACM indicaram que o esquema com bictegravir é mais caro que os esquemas dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina, mas mais barato que dolutegravir/darunavir/ritonavir. A ACE apontou um custo de R\$26.230.155,20 por morte evitada, com uma efetividade incremental de 0,04%. A análise de impacto orçamentário (AIO) estimou que, a depender do cálculo de população elegível e do padrão de *market share*, o impacto orçamentário incremental total, em cinco anos, pode variar entre R\$984.815.309,60 e R\$1.823.031.976,20. É importante destacar que o BIC/FTC/TAF é indicado para substituir esquemas contendo medicamentos com produção nacional por meio de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) e Alianças Estratégicas. Além disso, para que o cenário estimado na AIO com população elegível inicial de 42.872 PVHA se concretize, seria fundamental que a recomendação final da Conitec defina critérios clínicos claros de elegibilidade.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 48/2025 foi aberta durante o período de 21/5/2025 a 25/5/2025 e houve três inscritos. O participante descreveu a sua experiência como pessoa vivendo com HIV/AIDS com o uso de esquemas de terapia antirretroviral disponíveis no SUS, destacando aspectos tais como falhas terapêuticas, ocorrência de eventos adversos e adesão ao tratamento, não obstante a efetividade do controle da doença. Sobre a tecnologia avaliada, relatou não ter utilizado o BIC/FTC/TAF, contudo, reportou a experiência de uma amiga, destacando a redução de eventos adversos, especialmente toxicidade renal e dano ósseo, como benefício do medicamento.

Considerações finais após análise de impacto orçamentário da área técnica do MS: A área técnica do MS elaborou uma proposta de AIO que foi apresentada durante a 140ª Reunião Ordinária da Conitec e no Apêndice 2 deste Relatório. A respeito das considerações feitas, a AIO desenvolvida pelo grupo elaborador deste Relatório adotou uma metodologia que seguiu as diretrizes de impacto orçamentário, o atual PCDT para o tratamento do HIV, o relato de proposta comercial presente na NT nº86/2024 e estatísticas de uso de medicamentos fornecidas pela CGHA. Tentou-se não introduzir ao modelo da AIO incertezas, principalmente incertezas relacionadas à população elegível ao tratamento com BIC/FTC/TAF ao longo dos anos abrangidos pelo horizonte temporal. A área técnica, em sua AIO alternativa, considerou que os indivíduos com 50 anos ou mais em início de tratamento utilizariam o esquema DRV/r+DTG. O PCDT de 2024 para o tratamento do HIV em adultos não prevê o uso deste esquema na primeira linha de tratamento, mas sim na ocorrência de falha após a TARV inicial. Pelo que é possível observar na AIO alternativa, o preço reduzido de R\$10,44 parece ter sido utilizado nos cálculos mesmo sem que a quantidade mínima de pacientes (25.500) fosse alcançada. Isso pode resultar em um custo razoavelmente subestimado do tratamento com BIC/FTC/TAF e do impacto orçamentário incremental acumulado. A AIO ainda modificou a dinâmica de crescimento da população elegível ao BIC/FTC/TAF ao longo dos próximos anos. Além disso, o custo anual com o tratamento comparador por paciente foi atualizado e resultou em valores que variaram em torno do custo anual com o tratamento com o BIC/FTC/TAF por paciente. Isso fez com que em alguns anos o custo com o tratamento comparador superasse o custo com o BIC/FTC/TAF. A modificação na dinâmica de crescimento dos grupos específicos de população elegível introduz ao modelo incertezas que podem subestimar o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos. O grupo elaborador deste Relatório ainda reitera que não teve acesso à íntegra da proposta comercial feita pela empresa fabricante do medicamento, proposta comercial relatada pela área técnica do MS na Nota Técnica nº 86/2004, que apresentava uma proposta comercial não detalhada, assim como suas premissas.

Discussão preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos manifestaram dúvidas sobre o impacto orçamentário do BIC/FTC/TAF. Foi abordada a grande diferença entre o valor unitário do comprimido de BIC/FTC/TAF com

e sem o desconto da proposta comercial, o que reflete em grandes diferenças no impacto orçamentário calculado para a tecnologia. Considerou-se importante que a fabricante do BIC/FTC/TAF prestasse esclarecimentos sobre a proposta comercial oferecida. Membros do Comitê pediram à CGHA mais esclarecimentos sobre os fatores que poderiam favorecer a ocorrência da economia estimada pela Coordenação com a incorporação do BIC/FTC/TAF. Por sua vez, a Coordenação justificou que existe uma demanda de pacientes e médicos por uma opção terapêutica voltada para as PVHA em envelhecimento e que há um controle da prescrição da TARV, além de um apoio por parte da Coordenação ao uso racional de medicamentos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05/06/2025, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF) para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. Consideraram-se as incertezas relacionadas com a proposta de preço condicionada ao volume e com os cenários apresentados de impacto orçamentário e as expectativas com o retorno e a as contribuições da consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Em 1981, o vírus HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana tipo 1) foi isolado pela primeira vez¹. O vírus apresenta em seu envelope viral a glicoproteína gp120, capaz de se ligar aos receptores T-CD4+ dos linfócitos T do hospedeiro impedindo seu funcionamento normal e levando à destruição das células do sistema imune do indivíduo infectado^{2,3}. 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)^{3,4}.

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/mm³). 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^{3,5}.

Desde a descoberta do vírus, mais de 70 milhões de pessoas foram infectadas⁶. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam entre 38 e 70 milhões de pessoas que vivem com infecção pelo HIV-1^{6,7}. 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 Brasil⁸. No ano de 2022, a Aids foi responsável pela morte de pelo menos um indivíduo por minuto⁹. Dados fornecidos pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, mostraram que no ano de 2022 foram registrados 10.994 óbitos em todo o Brasil por causas relacionadas à Aids¹⁰.

Ainda que a mortalidade pela doença seja alta, o acesso aos medicamentos antirretrovirais (ARV) tem colaborado para a redução do número de mortes¹⁰. Estima-se que cerca de 25 milhões de pessoas são beneficiárias da terapia antirretroviral (TARV) no mundo⁶. Entretanto, os dados do relatório global de 2022 do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estimam que cerca de 9,2 milhões de pessoas com HIV ainda vivem sem tratamento, e destas, 2,1 milhões de pessoas mantêm carga viral elevada⁹.

4.2 Diagnóstico e classificação da doença

Os imunoenaios são utilizados desde 1985 para a detecção de infecção por HIV¹¹. O primeiro imunoenensaio do tipo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), inicialmente pouco específico e de baixa sensibilidade, foi aprimorado ao longo dos anos e 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^{12,13}. Atualmente, estão disponíveis os testes rápidos, imunoenaios simples que utilizam como amostra o sangue ou o fluido oral do paciente, gerando resultados em até 30 minutos^{12,13}.

Testes complementares são necessários para o auxílio e a 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 moleculares¹².

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 possível¹².

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 K¹². 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 viral¹².

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento de infecções por HIV é feito com o uso de ARVs que compõem a TARV. Dentre os principais objetivos da TARV estão: reduzir a morbimortalidade associada à Aids, estabelecer o estágio de condição crônica do HIV, aumentar a expectativa de vida, reduzir a progressão da doença, reduzir comorbidades e possibilitar a recuperação da função imune¹⁴. Para alcançar tais objetivos, diferentes classes de ARVs estão disponíveis no SUS, tais como: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase (INI), inibidores de fusão (IF) e antagonistas da CCR5¹⁵.

A TARV deve ser iniciada de modo imediato em PVHA, no mesmo dia ou em até sete dias do diagnóstico. 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 classe¹⁵.

Os medicamentos listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)¹⁶ para o tratamento de HIV encontra-se no

Quadro 1.

Quadro 1. Antirretrovirais aprovados na RENAME

Classe	Medicamento
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e nucleotídeos (ITRNT)	Abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT), Tenofovir desoproxila (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)¹⁶ e BRASIL, (2023)¹⁵.

No Brasil, conforme orientações que constam no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 – Tratamento do Ministério da Saúde, publicado em 2024, o esquema inicial de tratamento é feito a partir da associação de dois ITRN/ITRNT, preferencialmente lamivudina (3TC) e tenofovir desoproxila (TDF) associados a um inibidor de integrase (INI), priorizando o dolutegravir (DTG)¹⁵. A combinação entre tenofovir desoproxila e lamivudina é a única recomendada para os casos de coinfeção HIV-Hepatite B¹⁴. Em casos de intolerância ou contraindicação ao medicamento tenofovir, pode ocorrer a substituição por abacavir (ABC), desde que seja realizado o teste HLA-B*5701, com resultado negativo, ou por zidovudina¹⁴. A combinação entre darunavir (DRV) e ritonavir (RTV) também é recomendada pelo PCDT, e deve ser associada ao uso de DTG no tratamento de resgate após a falha inicial¹⁴. Os esquemas de tratamento encontram-se dispostos no

Quadro 2.

Quadro 2. Esquema inicial TARV em adultos

Condição	TARV
Esquema preferencial	Tenofovir ^a / lamivudina + dolutegravir
Intolerância ou contraindicação a dolutegravir	Substituir dolutegravir por darunavir + ritonavir ou efavirenz ^b

Intolerância ou contraindicação a tenofovir

Substituir tenofovir por abacavir, se teste HLA-B*5701 negativo, ou por zidovudina

a. Tenofovir é contraindicado em pacientes com doença renal pré-existente, disfunção renal aguda ou taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/minuto. Deve ser usado com precaução em pacientes com osteoporose ou osteopenia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito não controladas.

b. O risco de resistência transmitida a efavirenz é relevante no Brasil, esta opção deve ser considerada preferencialmente quando a carga viral ainda está detectável e há possibilidade de teste de genotipagem comprovando susceptibilidade ao medicamento.

Fonte: Adaptado, PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Módulo 1: Tratamento (2023).

Na população pediátrica, a primeira linha de TARV deve ser considerada a depender de uma avaliação individualizada, considerando genotipagem, faixa etária e peso corporal¹⁷. O

Em adultos, se constatada a falha ao tratamento inicial, é possível empregar esquemas de terapia de resgate. A composição desta segunda linha dependerá do tipo de falha ocorrida, dos níveis de carga viral e das contagens de linfócitos T-CD4. O PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos detalha os princípios para elaboração do esquema de resgate. De um modo geral, na segunda linha, os esquemas devem ser compostos por dois medicamentos ativos e pelo menos um deles deve ter alta barreira à resistência, como DTG ou DRV/RTV. Considera-se também adicionar uma dupla de ITRN, preferencialmente TDF+3TC. Em casos de comprometimento importante dos ITRN, o esquema TDF/3TC+DRV/RTV pode apresentar mais segurança. O Quadro 4. **Esquemas de resgate após falha do esquema inicial em adultos**⁴ resume os esquemas de resgate após falha recomendados para uso em segunda linha.

Quadro 4. Esquemas de resgate após falha do esquema inicial em adultos

Esquemas recomendados para a segunda linha de tratamento
TDF/3TC+DTG
TDF/3TC+DRV/RTV
DTG+DRV/RTV

Fonte: PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV¹⁷

apresenta as opções terapêuticas para esta população.

Quadro 3. Esquema de terapia antirretroviral na população pediátrica

Faixa etária	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
1º mês	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC)	Raltegravir (RAL)	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (a partir do 14º dia de vida)
2º mês a 3 anos	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC) ou Abacavir + Lamivudina (ABC + 3TC) (preferencial a partir do 3º mês)	Dolutegravir (DTG)	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
3 a 6 anos	Abacavir + Lamivudina (ABC + 3TC)	Dolutegravir (DTG)	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC) ou Tenofovir+Lamivudina (TDF+3TC)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou Darunavir+Ritonavir (DRV+RTV)
6 a 12 anos	Abacavir+ Lamivudina (ABC + 3TC)	Dolutegravir (DTG)	Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC) ou Tenofovir+Lamivudina (TDF+3TC)	Darunavir+Ritonavir (DRV+RTV) ou Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Acima de 12 anos	Tenofovir+Lamivudina (TDF+3TC)	Dolutegravir (DTG)	Abacavir + Lamivudina (ABC + 3TC) ou Zidovudina+Lamivudina (AZT + 3TC)	Darunavir+Ritonavir (DRV+RTV)

Fonte: PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV¹⁷.

NOTA: O uso de dolutegravir, tenofovir e darunavir deve ser avaliado de acordo com idade e peso do paciente.

Em adultos, se constatada a falha ao tratamento inicial, é possível empregar esquemas de terapia de resgate. A composição desta segunda linha dependerá do tipo de falha ocorrida, dos níveis de carga viral e das contagens de linfócitos T-CD4. O PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos detalha os princípios para elaboração do esquema de resgate. De um modo geral, na segunda linha, os esquemas devem ser compostos por dois medicamentos ativos e pelo menos um deles deve ter alta barreira à resistência, como DTG ou DRV/RTV. Considera-se também adicionar uma dupla de ITRN, preferencialmente TDF+3TC. Em casos de comprometimento importante dos ITRN, o esquema TDF/3TC+DRV/RTV pode apresentar mais segurança. O Quadro 4. **Esquemas de resgate após falha do esquema inicial em adultos**⁴ resume os esquemas de resgate após falha recomendados para uso em segunda linha.

Quadro 4. Esquemas de resgate após falha do esquema inicial em adultos

Esquemas recomendados para a segunda linha de tratamento	
TDF/3TC+DTG	
TDF/3TC+DRV/RTV	
DTG+DRV/RTV	

Fonte: PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV¹⁷

Esquemas antirretrovirais a serem substituídos pela tecnologia

O item 5.6 da NT nº 86/2024, da CGAHV/DATHI/SSVSA/MS, que trata sobre a apresentação de subsídios técnicos para a solicitação de incorporação do BIC/FTC/TAF ao elenco de medicamentos do SUS para o tratamento de PVHA, elenca os esquemas a serem substituídos pela coformulação, uma vez incorporada. São elencados os seguintes esquemas: 1) ABC+3TC+DTG ou AZT/3TC+DTG para PVHA acima de 50 anos ou que apresentam evidências de dano renal ou ósseo; 2) DRV/r + DTG em terapia de substituição em PVHA em supressão viral e sem resistência viral à 3TC, TDF e inibidores da integrase; 3) 3TC/DTG em PVHA com restrições a uso de apenas 2 ARV devido a necessidade de esquemas de maior potência ou em caso da coinfeção HIV-HBV; e 4) TDF/3TC+DTG para PVHA recém-diagnosticadas com idade superior a 50 anos em início de tratamento ou evidências de dano renal ou ósseo.

4.4 Recomendações anteriores da Conitec

Em 2021, a associação BIC/FTC/TAF foi avaliada para a população adulta e pediátrica (com 6 anos ou mais e peso corporal de, pelo menos, 25 kg) com HIV-1, sem evidência de resistência presente ou passada aos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir, que estivessem virologicamente suprimidos e apresentassem doença renal crônica¹⁸. A primeira demanda de incorporação foi apresentada por meio de um Relatório de análise crítica após a submissão pela demandante, a Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. Na ocasião, os comparadores escolhidos foram as TARVs contendo DRV ou ARVs adequados para pacientes com disfunção renal, sem necessidade de ajuste de dose¹⁸.

As evidências clínicas demonstraram que a associação BIC/FTC/TAF manteve a supressão viral (<50 cópias/mL de RNA-HIV-1) sem desenvolvimento de resistência ou eventos adversos graves¹⁸. A avaliação econômica proposta considerou um modelo de custo-minimização, comparando o custo de aquisição do BIC/FTC/TAF com esquemas contendo DRV¹⁸. Os resultados mostraram que BIC/FTC/TAF esteve associado a um custo incremental de 2,8% a 3,25% em relação às TARVs TFV/3TC/DRV+RTV e AZT/TDF/3TC. A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) resultou em um impacto incremental, em cinco anos, variando entre R\$ 1.019.053,71 e R\$ 1.359.918,74¹⁸.

Na 103ª reunião da Conitec, recomendou-se a não incorporação do BIC/FTC/TAF para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica, considerando a existência de regimes de tratamento eficientes e seguros no SUS para a população proposta¹⁸. O Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério Da Saúde (SCTIE/MS), no uso de suas atribuições legais, seguiu a recomendação da Conitec e decidiu não incorporar o medicamento. A decisão encontra-se pública por meio da portaria SCTIE/MS nº 81, DE 29 de dezembro de 2021.

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

A introdução da terapia antirretroviral (Tarv) para todas as pessoas vivendo com HIV ou aids (PVHA), independente da contagem de linfócitos T-CD4, foi um importante marco para a modificação do cenário da infecção pelo HIV, reduzindo a morbimortalidade¹⁹. Nos últimos anos, com a ampla utilização de esquemas antirretrovirais extremamente eficazes, a infecção pelo HIV assumiu características de doença crônica em proporção significativa da população, transformando os fatores associados ao envelhecimento em aspectos cada vez mais relevantes para o cuidado das PVHA²⁰. O desenvolvimento e manejo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e a exposição prolongada aos antirretrovirais passaram a ter um papel central no cuidado dessas pessoas, tornando-se um desafio para a saúde pública^{21,22}.

Em países de baixa e média renda, observou-se que, com o aumento da cobertura da Tarv, houve também um aumento na prevalência de DCNTs entre pessoas vivendo com HIV. A transição epidemiológica ocorre porque o tratamento antirretroviral prolonga a vida dos pacientes, mas o envelhecimento da população com HIV, aliado aos efeitos adversos dos medicamentos, eleva o risco para doenças crônicas²¹.

No Brasil, um estudo nacional revelou que a multimorbidade de DCNT em adultos com HIV aumentou de 3% para 11% entre 2003 e 2014; entre os fatores preditores estavam idade avançada, sexo feminino e nadir de CD4 abaixo de 100 células/mm³²².

A interação entre longevidade estendida e envelhecimento biológico precoce em PVHA leva ao surgimento antecipado de DCNT como hipertensão, dislipidemias, diabetes, doenças renais e osteoporose^{20,23}. Esse envelhecimento acelerado está associado à inflamação crônica persistente observada mesmo com supressão viral²⁴.

Devido à sobreposição entre HIV e DCNT em populações de idade mais elevada, diretrizes unificadas recomendam a integração do rastreamento e manejo das DCNT dentro da atenção de HIV, incluindo controle de pressão arterial, glicemia, lipídios, função renal, aconselhamento nutricional e promoção de hábitos saudáveis²⁵.

Entre os esquemas antirretrovirais disponíveis para a chamada primeira linha de tratamento, a eficácia virológica é considerada uma questão consolidada^{26,27}. De modo geral, todos os esquemas disponíveis atualmente, incluindo regimes baseados em inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) e inibidores da integrase (INSTIs), apresentam eficácia comparável na manutenção da supressão viral²⁸.

Por esse motivo, fatores como perfil de toxicidade, interações medicamentosas, exposição prolongada e conveniência posológica ganharam importância crescente no momento da escolha do esquema antirretroviral – especialmente quanto a efeitos renais e sobre o metabolismo ósseo²⁵. Dessa forma, a incorporação de medicamentos com maior tolerância e menor percentual de efeitos adversos tornou-se fundamental para garantia da adesão, longevidade e qualidade de vida das PVHA²⁹.

O esquema preferencial recomendado para o início de Tarv no Brasil atualmente é a associação de tenofovir desopoxila fumarato (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG), sendo TDF e 3TC ofertados em coformulação em um só comprimido, e DTG tomado separadamente, totalizando dois comprimidos ao dia. Tal esquema geralmente é bem tolerado³⁰.

Entretanto, sabe-se que o TDF pode apresentar efeitos nefrotóxicos, com aumento dos níveis séricos de creatinina e redução da função renal, mais evidente após o primeiro ano de uso e mais prevalente em pacientes com fatores de risco preexistentes, como idade avançada, comorbidades (diabetes, hipertensão) e uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos. Além de toxicidade renal, estudos demonstraram uma associação entre o uso de TDF e a diminuição da densidade mineral óssea, aumentando o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas²⁹.

Como opção de esquema sem TDF, a estratégia preferencial recomendada pelo Ministério da Saúde atualmente é a terapia dupla (TD), que consiste na retirada do TDF, mantendo preferencialmente apenas 3TC associado a DTG³¹. O surgimento de antirretrovirais altamente potentes e com alta barreira genética à resistência, como o dolutegravir (um inibidor de integrase), abriu caminho para regimes simplificados. Resultados robustos de ensaios clínicos randomizados, como o ensaio TANGO, validaram a estratégia de terapia dupla, demonstrando a manutenção da supressão virológica, além de um perfil de segurança mais favorável³²⁻³⁴.

Contudo, embora promissora, a estratégia de terapia dupla com DTG/3TC é geralmente indicada para pacientes virologicamente suprimidos, que não possuem histórico de falha virológica prévia a esses componentes ou mutações de resistência significativas. Em pacientes iniciando o tratamento ou com histórico complexo de tratamento, regimes com três medicamentos ainda são preferíveis para garantir a máxima robustez^{32,35}.

São consideradas elegíveis para TD as PVHA que possuam dano renal e/ou óssea (ou que tenham alto risco de desenvolvê-los), que estejam em uso de Tarv de primeira linha, com boa adesão, e mantenham carga viral menor que 50 cópias/mL por pelo menos 12 meses. A estratégia de TD não é autorizada no Brasil para início de tratamento em qualquer situação, nem para migração de PVHA já em Tarv que estejam gestantes ou que tenham coinfeção com hepatite B ou tuberculose³¹.

Para aqueles que não se enquadrem nos critérios para migração para a terapia dupla, há outras alternativas disponíveis. Os ARV preferenciais para a substituição do TDF em situações de dano renal ou ósseo são a zidovudina (AZT) ou o abacavir (ABC), que são da mesma classe do TDF – inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo – ITRN³¹.

Entretanto, tais ARV possuem importantes desvantagens associadas ao seu uso. A exposição à zidovudina pode levar à lipoatrofia e à toxicidade mitocondrial, contribuindo para a síndrome metabólica e o aumento do risco cardiovascular. Esses efeitos podem exacerbar comorbidades relacionadas à idade, destacando a necessidade de um manejo cuidadoso em indivíduos idosos^{36,37}. A exposição ao abacavir está associada a um risco aumentado de eventos de

doenças cardiovasculares (DCV), incluindo infarto agudo do miocárdio, particularmente com o uso atual, recente e cumulativo, atingindo o pico em 24 meses, independentemente de fatores de risco cardiovascular preexistentes³⁸. Além disso, para a prescrição de ABC é necessária a realização de exame para detecção do alelo HLA-B*5701, cuja presença está associada à hipersensibilidade ao ABC e contraindica seu uso, o que muitas vezes representa uma barreira importante para o início rápido e/ou oportuno de Tarv.

Outra questão relevante, e que impacta na adesão à terapia antirretroviral, é o número de comprimidos dos esquemas baseados em AZT e ABC. A adesão à Tarv é crucial para pessoas vivendo com HIV, pois apenas o uso regular garante a carga viral suprimida, e consequentemente, os desfechos favoráveis em saúde e qualidade de vida. Pesquisas indicam que diversos fatores, incluindo a frequência da dose e a quantidade de comprimidos, desempenham um papel vital nos níveis de adesão³⁹. Estudos mostram que regimes de Tarv uma vez ao dia levam a maiores taxas de adesão (99,5%) em comparação com regimes duas vezes ao dia (94%)⁴⁰.

Como resultado dessas especificidades observa-se nos últimos anos uma tendência mantida de queda na proporção de usuários migrando para esquemas baseados em AZT e ABC, emergindo como a principal alternativa a associação de DTG com Darunavir e Ritonavir (DRV/r), antirretrovirais que, por sua vez, trazem outros desafios⁴¹⁻⁴³.

O darunavir, inibidor da protease (IP) de segunda geração, é conhecido por sua potente atividade antiviral e alta barreira genética à resistência, indicado para o tratamento de pacientes com HIV-1, incluindo aqueles com exposição prévia a múltiplas terapias antirretrovirais. A eficácia do darunavir/ritonavir (DRV/r) como terapia de resgate em pacientes com HIV-1 altamente experimentados tem sido amplamente documentada em estudos internacionais. Esses estudos evidenciam que o uso de DRV/r, especialmente quando combinado com uma terapia de suporte otimizada, resulta em altas taxas de supressão viral e recuperação imunológica, mesmo em contextos clínicos desafiadores^{44,45}.

Embora a resistência ao darunavir seja rara, ela pode ocorrer, especialmente em pacientes com histórico de falha terapêutica com outros inibidores da protease⁴⁶. Drogas como indinavir e nelfinavir, IPs de primeira geração, com menor barreira à resistência, foram utilizadas pelas PVHA no Brasil entre os anos de 1998 e 2015.

Dessa forma, convém fazer uso do darunavir de forma criteriosa, preferencialmente resguardando-o para resgate em situação de falha virológica, devido sua comprovada robustez. No Brasil, apesar de indicado para resgate em caso de falha virológica, o DRV/r também é utilizado quando há contraindicação ou toxicidade a tenofovir e contraindicação ao DTG, inclusive em contexto de terapia dupla³¹.

Como pontos negativos do DRV/r, destacam-se interações medicamentosas relevantes com medicações de uso frequente na população de maior faixa etária, como antiarrítmicos, estatinas, anticoagulantes e antidepressivos⁴⁸. Além

disso, o darunavir é a droga de maior custo, em comparação aos demais ARV disponíveis no SUS¹, podendo chegar a custar até o dobro do valor de outros esquemas antirretrovirais ofertados pelo Ministério da Saúde.

Assim, a proposta de incorporação do BIC/FTC/TAF visa a sua oferta como alternativa para PVHA que possua contraindicação ao uso de TDF, limitações ao uso de AZT e ABC, e que não cumpram os critérios para uso da terapia dupla com 3TC e DTG, incluindo a indicação para início da TARV. Tem como objetivo, ainda, frear a curva ascendente de uso de esquemas compostos por DRV/r, potencialmente, otimizando o uso dos recursos públicos e reforçando a qualidade do uso dos medicamentos por meio do escalonamento terapêutico.

O BIC/FTC/TAF é uma combinação antirretroviral coformulada em um único comprimido de dose diária única, indicada para o tratamento de PVHA, tanto em terapia inicial, quanto em pacientes que necessitam de simplificação terapêutica. O TAF e a FTC atuam como inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, interrompendo a replicação viral⁴⁹. O TAF foi desenvolvido para superar algumas das preocupações de segurança associadas ao TDF, especialmente no que diz respeito à toxicidade renal e à redução da densidade mineral óssea⁵⁰. O BIC, por sua vez, é um inibidor de integrase de segunda geração, da mesma classe do DTG, e apresenta barreira genética à resistência.

Dessa forma, a combinação BIC/FTC/TAF tem se mostrado eficaz na supressão viral, com perfil favorável de segurança e tolerabilidade, sendo especialmente indicada para populações com comorbidades e que fazem uso de múltiplos medicamentos devido à sua baixa propensão a interações medicamentosas⁵¹.

Ressalta-se como benefício adicional a coformulação em comprimido único em dose única diária, uma vez que, em uma população de faixa etária mais elevada e com presença de comorbidades, a polifarmácia é cada vez mais frequente, tornando a comodidade posológica uma estratégia essencial para melhor adesão à TARV. Estudos confirmam que a estratégia com BIC/FTC/TAF em dose única diária traz simplificação terapêutica, redução de interações medicamentosas e bom perfil de tolerabilidade, especialmente em populações mais idosas e com múltiplas comorbidades^{52,53}.

É notório que a pressão orçamentária aumenta com o envelhecimento da população com HIV e o aumento do número de pessoas em tratamento. A emergência de novas mutações resistentes pode elevar a necessidade de tratamentos mais complexos e caros. Promover a qualidade do uso de ARV é fundamental para garantir o controle efetivo da infecção pelo HIV, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e assegurar a sustentabilidade do sistema público de saúde. No Brasil, país que possui uma das maiores populações em tratamento ARV no mundo, promover a qualidade do uso desses medicamentos é uma prioridade da política nacional de enfrentamento ao HIV/AIDS.

A incorporação do regime fixo combinado BIC/FTC/TAF no tratamento de pessoas vivendo com HIV e Aids no Brasil justifica-se diante do aumento significativo da população em faixas etárias mais avançadas. Nesse contexto, a

escolha de ARV com menor potencial de interação medicamentosa é fundamental para garantir a segurança, a adesão ao tratamento e a eficácia virológica.

O BIC/FTC/TAF apresenta um perfil farmacológico favorável, com baixa incidência de interações medicamentosas, especialmente quando comparado aos regimes baseados em inibidores de protease como o DRV/r, que são mais propensos a causar interferências metabólicas e eventos adversos. Além disso, o regime com BIC/FTC/TAF tem demonstrado alta eficácia e segurança clínica, com menor impacto renal e ósseo em relação a outras formulações que contêm TDF, e sua administração em dose única diária simplifica o tratamento, contribuindo para a melhor adesão dos pacientes. Sob a perspectiva econômica, o custo do BIC/FTC/TAF é inferior ao do DRV, o que favorece a sustentabilidade financeira do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa incorporação permite ainda o uso racional dos antirretrovirais preservando o DRV para situações de falha virológica e resistência, quando o medicamento atua como terapia de resgate.

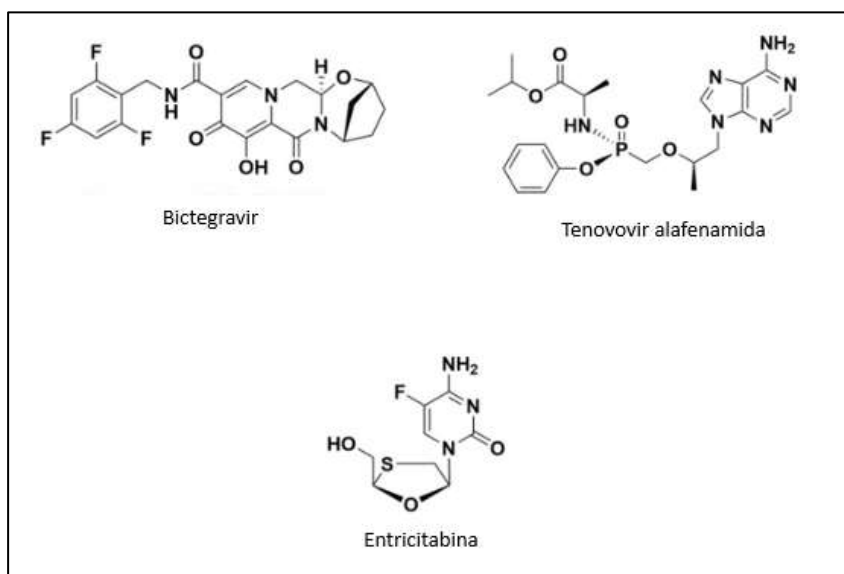
Dessa forma, a adoção do BIC/FTC/TAF representa uma estratégia clínica e econômica alinhada às necessidades epidemiológicas e aos princípios de gestão responsável dos recursos públicos, garantindo tratamento eficaz, seguro e sustentável para a população brasileira vivendo com HIV.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O BIC/FTC/TAF é indicado para o tratamento de adultos e crianças com 6 anos de idade ou mais, e com peso corporal $\geq 25\text{kg}$, com infecção pelo HIV-1, sem evidência de resistência à classe dos inibidores da integrase, dentre estes, FTC ou tenofovir⁵⁴. O medicamento, aprovado no regime de dose fixa, uma vez ao dia, promove maior comodidade ao tratamento. A formulação é composta por um inibidor da integrase (BIC), um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (FTC) e um inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (TAF)⁵⁵.

O BIC é uma amida de ácido monocarboxílico obtida por condensação formal do grupo carboxi⁵⁶. Já a FTC é um composto organofluorado, comumente utilizado em terapia combinada para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos, crianças e bebês⁵⁷. O TAF é um pró-fármaco do tenofovir difosfato, um metabólito ativo do tenofovir desoproxila fumarato, que é associado a nefrotoxicidade e perda de densidade mineral óssea⁵⁸. O TAF evidenciou ser mais seguro que tenofovir desoproxila fumarato, devido à presença de um fenol e um éster isopropílico de alanina, o que promove maior estabilidade no plasma⁵⁸. Estudos evidenciam que a administração de 25 mg de TAF, em comparação com 300 mg de TDF, leva a uma exposição plasmática 86% menor ao TDF^{58,59}. As estruturas químicas dos compostos encontram-se dispostas na Figura 1.

Figura 1. Estrutura química dos antirretrovirais da associação bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida



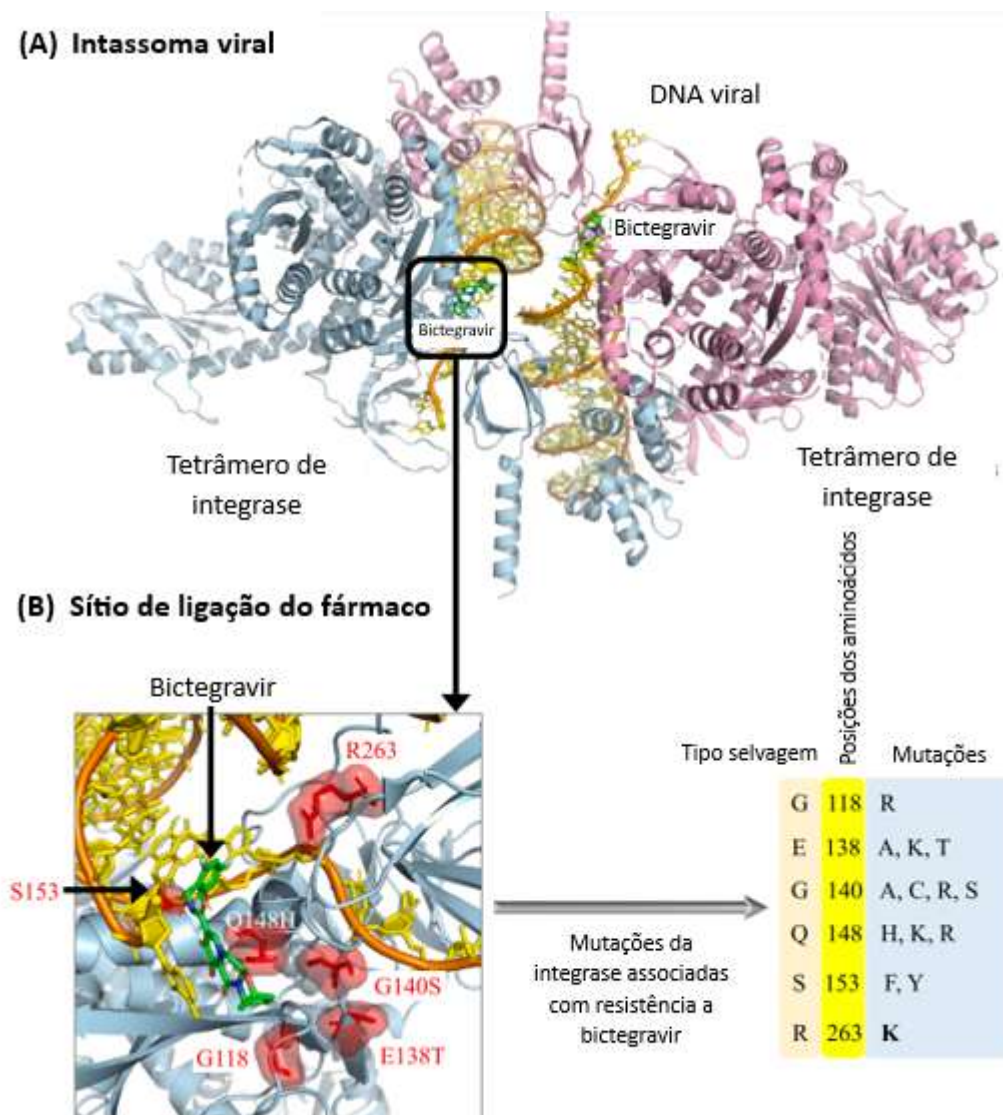
Fonte: Adaptado de De Clercq et al., 2023.

O intassoma² do HIV é representado por um grande conjunto de nucleoproteínas que realiza a integração com uma cópia do DNA do hospedeiro⁶⁰. O ponto catalítico da integrase viral é o alvo dos inibidores da integrase de primeira e segunda geração, como por exemplo, o BIC e o DTG (Figura 2). Contudo, comparado ao DTG, o BIC apresenta maior interação com a bolsa catalítica da integrase do vírus HIV-1, o que contribui para o aumento no tempo de interação com o vírus e maior resiliência a mutações^{55,61}. Assim, o BIC associado a outros medicamentos pode proporcionar maior potência contra o vírus HIV-1 e promover menor resistência aos medicamentos⁶¹.

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

² Complexo de nucleoproteínas que compreende cópias da integrase viral ligadas às extremidades do DNA viral¹⁴².

Figura 2. Interação bictegravir com intassoma viral do HIV-1



Fonte: Adaptado de De Clercq et al., 2023⁵⁵.

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg
Nome comercial	BYKTARVY®
Apresentação	Frascos contendo 30 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos, 6 anos ou mais e com peso corporal de pelo menos 25 kg, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir.
Indicação proposta	Para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos, 6 anos ou mais e com peso corporal de pelo menos 25 kg, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1).
Posologia e Forma de Administração	Um comprimido 1x ao dia.
Patente	BR112015014714 (produto; vigência prevista até 19/12/2033) e BR122015029881 (produto; vigência prevista até 19/12/2033); BR112014003420 (formulação; vigência prevista até 15/08/2032 e PI0112646 (formulação; vigência prevista até 18/01/2027)*.

(*) Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Contraindicações: O BIC/FTC/TAF é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de sua composição. Não é recomendada a coadministração com rifampicina, dofetilida e Erva-de-São- João⁵⁴.

Cuidados e Precauções:

- Pacientes com doenças hepáticas, hepatite crônica B ou C, podem ter maior risco de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais⁵⁴;
- Durante a terapia antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glicose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controle da doença e ao estilo de vida. Para o monitoramento dos lipídeos e glicose no sangue deve-se seguir as orientações estabelecidas para o tratamento do HIV⁵⁴;
- Em pessoas vivendo com HIV/Aids pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar situações clínicas graves ou o agravamento dos sintomas⁵⁴;
- O medicamento não deve ser administrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Os medicamentos atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato, não devem ser coadministrados com BIC/FTC/TAF⁵⁴.

- O medicamento não deve ser iniciado em pacientes com depuração de creatinina ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, ou < 15 mL/min que não estejam fazendo hemodiálise crônica, uma vez que a segurança da combinação não foi estabelecida nestas populações⁵⁴.

Eventos adversos:

Os eventos adversos foram classificados conforme sua frequência de ocorrência⁵⁴. Não foram identificados eventos adversos classificados como muito comum ($\geq 1/10$). Abaixo, foram listados os eventos adversos comuns ($\geq 1/100$ pessoas até $< 1/10$ pessoas), segundo o fabricante⁵⁴:

- Doenças psiquiátricas: depressão e sonhos anormais;
- Doenças do sistema nervoso: cefaleia e tonturas;
- Doenças gastrointestinais: diarreia e náuseas;
- Doenças gerais: fadiga.

5.1 Preço proposto para a incorporação

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da apresentação de BIC/FTC/TAF comercializada no Brasil, considerando alíquotas de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 0% e 18%, estipulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em maio de 2025 estão descritos no Quadro 66. Por meio da nota técnica nº 86/2024-CGAHIV/DATHI/SVSA/MS foi apresentado o preço da proposta comercial apresentada pelo fabricante. O valor proposto encontra-se disposto no quadro abaixo.

Quadro 6. Preço do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida estipulado pela CMED

Nome	Apresentação	PMVG ICMS 0% (R\$) (unidade)	PMVG ICMS 18% (R\$) (unidade)	Proposta comercial – condicionada a uma população de 25.500 pacientes
bictegravir/entricitabina/ tenofovir alafenamida	Comprimidos revestidos	R\$93,86	R\$114,47 ^b	R\$10,44 ^c

a. Valor base R\$ 2.815,93 PMVG 0% - CMED, maio de 2024.

b. Valor base R\$ 3.434,05 PMVG 18% - CMED, maio de 2025.

c. Preço apresentado na nota técnica nº 86/2024-CGAHIV/DATHI/SVSA/MS, condicionado a uma população de 25.500 pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

Foram consultados os valores pagos pelo governo nas últimas compras de BIC/FTC/TAF, no Banco de Preços em Saúde (BPS), sem restrições de marca e fornecedor do medicamento. Contudo, não foram encontradas compras que pudessem subsidiar informações sobre os valores praticados em compras pelo governo até maio/2025.

5.2 Custo do tratamento

O custo do tratamento anual com BIC/FTC/TAF e os esquemas ARVs disponíveis para a população com contraindicação ao TDF ou com lesão renal/ óssea encontram-se dispostos abaixo.

Quadro 7. Custo anual do tratamento de PVHA

Esquema ARV	Custo tratamento anual (R\$)
Bictegravir/ entricitabina/ tenofovir alafenamida	3.810,60*
Bictegravir/ entricitabina/ tenofovir alafenamida	41.843,60**
Dolutegravir/ lamivudina/ abacavir	3.445,60
Dolutegravir/lamivudina/ zidovudina	2.518,50
Darunavir/ritonavir/ dolutegravir	5.690,35
Dolutegravir /lamivudina	1.934,50
Dolutegravir/lamivudina/ tenofovir	2.445,50

*Custo mensal e anual apresentado na nota técnica nº 86/2024-CGAHIV/DATHI/SVSA/MS condicionado a uma população de 25.500 pacientes.

** Custo anual caso não sejam tratados 25.500 pacientes

Fonte: Elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O medicamento bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), incluindo adultos e crianças com dano renal ou ósseo, em comparação às TARVs DTG/ABC/3TC, DTG/AZT/3TC, DTG/DRV+RTV e DTG/3TC atualmente disponíveis no SUS?

A partir de uma busca estratégica na literatura, foram revisadas publicações científicas que apresentassem dados de eficácia, efetividade e segurança do uso do medicamento em PVHA. No total, seis estudos foram incluídos: dois ensaios clínicos randomizados (ECR) (Gallant et al., 2017⁶²; Molina et al., 2018⁶³), que compararam BIC/FTC/TAF ao esquema DTG/ABC/3TC por 48 semanas; um estudo de extensão pivotal (Gallant et al., 2017⁶²) em 96 semanas conduzido por Wohl et al. (2019)⁶⁴; e três estudos observacionais (Gan et al., 2023⁶⁵; De Socio et al., 2023⁶⁶; Mendonza et al., 2023⁶⁷), que compararam a coformulação com BIC à terapia dupla com DTG/3TC.

Não foram encontrados estudos que comparassem a eficácia do BIC/FTC/TAF aos esquemas DTG/3TC/AZT e DTG/DRV+RTV. O Quadro 8 abaixo, sumariza as evidências encontradas considerando os esquemas ARV do SUS.

Quadro 8. Comparadores disponíveis em evidências científicas

Esquema ARV	Esquema antirretroviral comparador SUS	Evidência
BIC/FTC/TAF	DTG/3TC/ABC	Gallant et al., 2017 ⁶² e Molina et al., 2018 ⁶³
	DTG/3TC	Gan et al., 2023 ⁶⁵ , De Socio et al., 2023 ⁶⁶ e Mendonza et al., 2023 ⁶⁷
	DTG/DRV+RTV	Não foram encontradas evidências comparativas
	DTG/3TC/AZT	Não foram encontradas evidências comparativas

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/ entricitabina/ tenofovir alafenamida; DTG/3TC/ABC: dolutegravir/lamivudina/abacavir; DTG/3TC: dolutegravir/ lamivudina; DTG/DRV+RTV: dolutegravir/ darunavir + ritonavir; DTG/3TC/AZT: dolutegravir/ lamivudina/ zidovudina.

Fonte: Elaboração própria.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Neste Relatório, o desfecho priorizado foi resposta virológica, definido como carga viral plasmática de RNA- HIV-1 <50 cópias/mL. Outros desfechos importantes também foram avaliados, como falha virológica, definida como resultado confirmado de carga viral superior a 200 cópias/mL, variação de carga viral, variação na contagem de linfócitos T-CD4+, mortalidade e eventos adversos graves.

Resposta virológica

Os ECR incluídos acompanharam PVHA por pelo menos 48 semanas. Gallant et al. (2017)⁶² relataram que 99,3% dos participantes em uso de BIC/FTC/TAF alcançaram a resposta virológica. Na mesma análise, 98,6% dos participantes do grupo comparador alcançaram o desfecho. Em 96 semanas de acompanhamento, Wohl et al. (2018)⁶⁴ avaliaram a resposta virológica do estudo conduzido por de Gallant et al. (2017)⁶². Ao final do acompanhamento, 88,0% dos participantes em uso de BIC apresentavam resposta virológica comparado a 90,0% dos participantes em uso de DTG/ABC/3TC.

Três coortes retrospectivas avaliaram a resposta virológica comparando o uso do esquema com DTG/3TC com BIC/FTC/TAF. Gan et al., (2023)⁶⁵, observaram que 95,6% dos participantes em uso de DTG/3TC alcançaram resposta virológica, comparado a 93,9% dos participantes do grupo BIC/FTC/TAF em 48 semanas. De Sôcio et al., (2023)⁶⁶, relataram a manutenção da resposta virológica em 30 meses de acompanhamento. Ao final, 99,1% dos pacientes em uso de DTG/3TC mantiveram resposta virológica. No grupo BIC/FTC/TAF, 97,2% mantiveram resposta virológica ($p=0,260$). Mendonza et al. (2023)⁶⁷ relataram que, em 24 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF sem experiência prévia à TARV, apresentando uma diferença percentual de 17% ($p=0,348$). Em 48 semanas, todos os participantes sem experiência prévia à TARV e em uso de BIC/FTC/TAF alcançaram resposta virológica. No grupo DTG/3TC, 70,0% dos participantes ($p=0,289$).

Variação da contagem de RNA-HIV-1 em relação à linha de base

Gallant et al. (2017)⁶² relataram que a mudança média em relação à linha de base foi de -3,11 \log_{10} cópias/mL de RNA-HIV-1 no grupo BIC/FTC/TAF *versus* -3,08 \log_{10} cópias/mL no grupo comparador. Molina et al. (2018)⁶³ demonstraram que na linha de base 99,0% e 97,0% dos participantes estavam com <50 cópias de RNA-HIV-1 e em 48 semanas 90% e 91% dos participantes dos grupos BIC/FTC/TAF e DTG/3TC/ABC mantiveram os níveis de RNA-HIV-1 em relação à linha de base.

Variação da contagem de linfócitos T-CD4+ em relação à linha de base

Gallant et al. (2017)⁶² demonstraram mudança média de 233 células/mL no grupo BIC/FTC/TAF e de 229 células/mL no grupo /ABC/3TC/DTG ($p=0,81$). Molina et al. (2018)⁶³ relataram a mudança média na contagem de T-CD4+ em 48 semanas e não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (IC de 95%: -17 a 83; $p=0,19$).

Em 96 semanas, Wohl et al. (2018)⁶⁴ relataram que a mudança na contagem de T-CD4+ foi similar entre os grupos, com aumento de 287 células/ μ L no grupo BIC/FTC/TAF e 288 células/ μ L no grupo DTG.

Nos estudos de mundo real, Gan et al. (2023)⁶⁵ relataram aumento médio de células CD4+ de 24 células/mL e 32 células/mL nos grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF, respectivamente. De S3cio et al. (2023)⁶⁶, descreveram que a mediana da contagem de linf3citos CD4+ na linha de base foi 781,5 células/ μ L e 585 células/ μ L, nos grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF, respectivamente ($p < 0,0001$). Ao final do acompanhamento, foi observada pequena redu33o no grupo DTG/3TC, de 762 células/ μ L, enquanto no grupo BIC/FTC/TAF foi observado aumento 651 células/ μ L ($p = 0,002$).

Qualidade de vida

Apesar de priorizado o desfecho na pergunta PICO, n3o foram encontrados relatos acerca da qualidade de vida associada ao uso da coformula33o com BIC.

6.2 Efeitos indesej3aveis da tecnologia

Falha virol3gica

Dos 324 participantes acompanhados na coorte retrospectiva de De S3cio et al. (2023)⁶⁶, nenhuma falha virol3gica foi identificada em 30 meses de seguimento. Mendonza et al. (2023)⁶⁷ descreveram que, em 24 semanas, 5,6% e 1,4% dos participantes apresentaram falha virol3gica (> 200 c3pias de RNA-HIV-1) nos grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF, respectivamente. Em 48 semanas, a falha virol3gica foi identificada em 4,3% e 4,0% dos participantes dos grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF, respectivamente. A diferen3a entre os grupos foi 0,3% (IC de 95%: -6,0 a 6,0) ($p = 1,00$). Mendonza et al. (2023)⁶⁷ descreveram que em 24 semanas, 5,6% dos participantes com experi3ncia pr3via 3 TARV em uso de DTG/3TC apresentaram falha virol3gica, comparado a 1,4% dos participantes do grupo BIC/FTC/TAF. Em 48 semanas, a diferen3a entre os grupos foi 0,3% (IC de 95%: -6,0 a 6,0; $p = 1,00$).

Morte

Apesar de priorizado o desfecho na pergunta PICO, n3o foram encontrados relatos acerca da mortalidade ou do agravamento da doen3a associados ao uso de BIC/FTC/TAF.

Eventos adversos

Gallant et al. (2017)⁶² relataram que 6,0% dos participantes apresentaram eventos adversos graves no grupo BIC e 8,0% no grupo DTG. N3o foram relatados detalhes sobre os eventos adversos identificados. Molina et al. (2018)⁶³ relataram a ocorr3ncia de eventos adversos que levaram 3 descontinua33o do tratamento com BIC/FTC/TAF. Dentre os eventos adversos que ocasionaram a descontinua33o est3o dor de cabe3a, ins3nia, acidente vascular cerebral, idea33o suicida e v3mito. Com exce33o da idea33o suicida, todos os eventos foram associados ao uso do medicamento.

Em 96 semanas, Wohl et al. (2018)⁶⁴ documentaram a ocorrência de eventos adversos graves em 11,0% dos indivíduos no grupo BIC/FTC/TAF e em 12,0% no grupo em uso de DTG/3TC/ABC. No grupo BIC/FTC/TAF foram relatados eventos adversos em três participantes, sendo uma morte súbita, uma convulsão tônico-clônica generalizada e um aborto espontâneo. No grupo BIC/FTC/TAF foram relatados eventos adversos em três participantes, sendo uma morte súbita, uma convulsão tônico-clônica generalizada e um aborto espontâneo. Os eventos não foram associados ao medicamento.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A fim de avaliar a confiança na evidência analisada, utilizou-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) PRO (Quadro 24). A avaliação indicou moderada certeza da evidência para o desfecho crítico (resposta virológica). Já os desfechos considerados importantes apresentaram certeza variando entre moderada e baixa.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em geral, os estudos apontaram que a TARV com BIC/FTC/TAF demonstra ser eficaz, efetivo e segura em PVHA adultos, com e sem experiência prévia à TARV. Os estudos demonstraram que o tratamento com BIC/FTC/TAF apresenta resposta virológica semelhante aos tratamentos já utilizados frequentemente nesta população. A respeito dos eventos adversos graves, os mais comuns estão associados a dor de cabeça e insônia. Nenhum óbito associado ao uso do medicamento foi relatado.

Evidências complementares

O uso da TARV com BIC/FTC/TAF é relativamente recente, e estudos clínicos com os comparadores definidos na pergunta PICOS deste relatório, ou com populações que apresentem doença renal ou dano ósseo, ainda não estão disponíveis. Diante disso, foram incluídos estudos clínicos em três categorias: 1) estudos que avaliaram o uso da associação BIC/FTC/TAF sem braço comparador; 2) estudos que demonstram a segurança renal do TAF em PVHA; 3) estudos que avaliam a resposta virológica para esquemas terapêuticos ainda não disponíveis em comparações diretas, como DTG/DRV+RTV e DTG/3TC/AZT.

Estudos sem comparador

Com o objetivo de complementar as evidências já apresentadas neste Relatório, foram incluídos como evidência complementar os ensaios clínicos não randomizados de braço-único (4), que avaliaram o uso de BIC/FTC/TAF em PVHA

na população adulta e pediátrica (>6 anos). O resumo acerca da característica dos estudos encontra-se no Quadro 9 a seguir:

Quadro 9. Caracterização dos estudos para evidência complementar

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Nº de participantes	População	Tempo de acompanhamento	Desfecho de interesse
Gaur et al., 2021	Ensaio clínico, fase II e III	África do Sul, Tailândia, Uganda e Estados Unidos da América	100 50: 12 a <18 anos 50: 6 a <12 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sem histórico de tratamento ARV - Sem dado renal, ósseo ou hepatite; - Tipo pop.: Pediátrica 6 a <18 anos - Idade mediana (IIQ): 12 a <18 anos 15 (12,0 a 17,0) / 6 a <12 anos 10 (6,0 a 11,0) - Sexo: masculino 41% 	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Segurança.
Sax et al., 2023	Análise exploratória dos estudos pivotais em 240 semanas	Bélgica, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos e Canadá	444	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sem histórico de tratamento ARV; - Sem lesão renal, ósseo ou hepatite; - Tipo pop.: Adultos >18 anos; - Idade mediana (IIQ): 32,0 (18,0 a 71,0); - Sexo: masculino 89,1% 	240 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Falha virológica; - Segurança;
Camici et al., 2023	Ensaio clínico Braço único	Itália	30	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sem histórico de tratamento ARV; - Recém diagnosticados; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): 45 (38,0 a 58,0) - Sexo: feminino 16,7% 	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Falha virológica; - Segurança;
Tenorio et al., 2024	Ensaio clínico Braço único	Espanha	208	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com e sem histórico de tratamento ARV - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade média (DP): 35,9 (10,9); - Sexo: masculino (87,5%); 	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Falha virológica; - Segurança;

Legenda: ARV: antirretroviral; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão;

Fonte: Elaboração própria.

Descrição dos estudos incluídos

Gaur et al. (2021)⁶⁸ avaliaram a eficácia e segurança do esquema BIC/FTC/TAF por meio de um ensaio clínico (EC) de fase II e III, braço único e multicêntrico. O estudo incluiu participantes pediátricos, com idade entre 6 e 17 anos completos, com peso corporal de pelo menos 25 kg e em resposta virológica com <50 cópias/mL de RNA-HIV-1, contagem de células T-CD4+ ≥200 células/mL e filtração glomerular a partir de 90 mL/min por 1,73m² e ausência de resistência de inibidores da transcriptase reversa. O estudo foi conduzido em duas partes e em dois grupos. O Grupo 1, composto por adolescentes (idade 12 a <18 anos) e o Grupo 2, formado por crianças (6 a <12 anos). Indivíduos com pelo menos 25kg

foram incluídos no Grupo 2. Os desfechos de eficácia avaliados no estudo foram a proporção de participantes com resposta virológica caracterizada pela contagem <50 células/mL de RNA-HIV-1 em 24 e 48 semanas, mudança contagem de T-CD4+ na linha de base e em 24 e 48 semanas e incidência de eventos adversos em 48 semanas.

Sax et al. (2023)⁶⁹ apresentaram uma análise exploratória em cinco anos (240 semanas) dos participantes em uso de BIC/FTC/TAF dos ECR de fase III conduzidos por Gallant et al., (2017)⁶² e Sax et al., (2017)⁷⁰. O estudo de Sax et al. (2017)⁷⁰ foi conduzido por meio de um ECR de fase III, duplo cego e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança do BIC/FTC/TAF comparado à DTG/FTC/TAF (comparador não disponível no SUS) em um estudo de 48 semanas. Foram incluídos indivíduos adultos (>18 anos), com diagnóstico de HIV-1 e concentração plasmática de RNA-HIV-1 de pelo menos 500 cópias/mL, com experiência à TARVs como pré-exposição e com doença hepática (hepatites B ou C). O estudo conduzido por Gallant et al., (2017)⁶² incluiu indivíduos adultos, sem uso prévio de TARV e sem coinfeção por hepatite B ou C. Ao todo, 634 participantes fizeram uso do BIC/FTC/TAF, dos quais 444 completaram 240 semanas de acompanhamento. O desfecho resposta virológica (<50 cópias/mL de RNA-HIV-1) considerou os resultados em 240 semanas (144 semanas de cegamento e 96 semanas de fase aberta). Para este desfecho, foram apresentados os percentuais de participantes com dados disponíveis na resposta virológica na semana 240, portanto, foram excluídos os resultados faltantes. A alteração da linha de base de células CD4+ foi mensurada a partir da proporção de participantes com resposta virológica com base nos níveis iniciais de CD4+. Os eventos adversos e a falha virológica foram reportados desde a semana 0 até a semana 240 para todos os participantes dos estudos.

Camici et al. (2023)⁷¹ apresentaram os resultados de eficácia e segurança da iniciação rápida de BIC/FTC/TAF. O EC, braço único, foi conduzido com indivíduos adultos (>18 anos) recém diagnosticados com HIV-1 (até sete dias de diagnóstico), com <200 células/mL de linfócitos T-CD4+ e/ou com Aids. O desfecho primário avaliado foi a proporção de participantes com falha virológica. Os desfechos secundários incluíram a proporção de participantes com <50 cópias/mL de RNA-HIV-1, mudança na linha de base na contagem de células T-CD4/CD8, variação média na contagem de cópias de RNA-HIV-1 em 48 semanas. A segurança foi avaliada por meio da incidência de eventos adversos envolvendo função renal, eventos neuropsiquiátricos e níveis séricos de lipídeos nas semanas 4, 24 e 48.

Tenório et al. (2024)⁷² apresentaram os resultados de efetividade e segurança por meio de um EC, braço único e multicêntrico. No estudo, foram acompanhados indivíduos adultos (>18 anos), recém diagnosticados com HIV-1, sem experiência prévia de TARV e função renal normal. Em geral, 98,6% dos participantes iniciaram o tratamento com a coformulação de BIC um dia após o diagnóstico e 43,3% dos participantes apresentavam >100.000 cópias/mL de RNA-HIV-1. Os desfechos avaliados incluíram resposta virológica (<50 cópias/mL de RNA-HIV-1) em 48 semanas, falha virológica (considerada a partir de >50 cópias/mL de RNA-HIV-1 em duas dosagens consecutivas), carga viral RNA-HIV-1, adesão ao tratamento e eventos adversos.

Efeitos desejáveis da tecnologia – Evidência complementar estudos sem comparador

Resposta virológica

Gaur et al. (2021)⁶⁸ avaliaram a resposta virológica em 24 e 48 semanas na população pediátrica (6 a 11 anos e 12 a 18 anos) em uso de BIC/FTC/TAF. Em 24 semanas, todos os participantes mantiveram a resposta virológica (IC de 95%: 96,4% a 100,0%). Em 48 semanas, 98,0% (98/100) dos participantes apresentavam resposta virológica (IC de 95%: 93,0% a 99,8%).

Uma análise exploratória com acompanhamento em cinco anos (240 semanas) dos ECR de fase III conduzidos por Gallant et al. (2017)⁶² e Sax et al., (2017)⁷⁰ foi conduzida por Sax et al. (2023)⁶⁹. Dos 634 participantes que fizeram uso do BIC/FTC/TAF, 432 apresentavam informações virológicas da doença em 240 semanas. Destes, 98,6% apresentavam <50 cópias/mL de RNA-HIV-1 (IC de 95%: 97,0% a 99,5%).

A resposta virológica foi apresentada por Camici et al. (2024)⁷¹ em 48 semanas de tratamento, por meio de um EC de braço único, conduzido com indivíduos adultos (>18 anos) e recém diagnosticados com HIV-1. No estudo, 90,0% dos participantes apresentaram <50 cópias/mL de RNA-HIV-1 na análise por protocolo e por intenção de tratar ao final do acompanhamento. A proporção de participantes com <50 cópias/mL de RNA-HIV-1 aumentou de 32,0% na quarta semana de acompanhamento para 90,0% (27/30) ao final da semana 48 ($p < 0,001$).

Tenório et al. (2024)⁷² relataram os resultados de resposta virológica por meio de um EC de braço único. No estudo, foram acompanhados indivíduos adultos, recém diagnosticados e que tiveram sua primeira experiência de TARV com BIC/FTC/TAF. Em 48 semanas, 84,1% (174/208) dos participantes apresentaram <50 cópias/mL de RNA-HIV-1. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes na análise por subgrupo considerando a contagem na linha de base de TCD4+ ($p = 0,48$), carga viral na linha de base ($p = 0,71$) e sexo ($p = 0,28$).

Variação da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base

Camici et al. (2024)⁷¹ apontaram que em 48 semanas de tratamento, a mudança média de RNA-HIV apresentou um decréscimo de 19.180 cp/10⁶ para 7.650cp/10⁶ células de HIV no sangue periférico, apresentando diferenças estatisticamente significantes entre a linha de base e o final do acompanhamento ($p < 0,001$).

No estudo conduzido por Tenório et al. (2024)⁷², na 4ª semana, a contagem de RNA-HIV-1 com <50 cópias/mL foi observada em 53,4% ($n=111$). Nos indivíduos com <200 cópias/mL de RNA-HIV-1 na linha de base, 77,9% ($n=162$) apresentavam <50 cópias em 4 semanas de acompanhamento.

Variação da contagem de linfócitos T-CD4+ em relação à linha de base

Em 240 semanas de acompanhamento, Sax et al. (2023)⁶⁹ demonstraram que 415 participantes apresentaram contagem média de T-CD4+ em 785 células/ μ L (DP: 282,4). A mudança média na linha de base foi superior a 338 células/ μ L.

A proporção de participantes com variação na contagem de CD4+ foi apresentada por Camici et al. (2024)⁷¹. No estudo, a contagem média de células T-CD4+ mudou de 133 células/ μ L na linha de base para 309 células/ μ L na 48ª semana ($p < 0,001$). Cerca de 83,0% dos participantes apresentavam contagem de T-CD4+ superior a 200 células/ μ L na 48ª semana.

Tenório et al. (2024)⁷² observou que a contagem média de T-CD4+ aumentou significativamente entre o início do estudo até a 4ª semana de acompanhamento, (T-CD4+ 393,5 \pm 252,3 células/ μ L no início do estudo versus 551,4 \pm 331,1 células/ μ L na semana 4) ($p = 0,0001$). Aumentos estatisticamente significativos também foram registrados nas semanas 24 (T-CD4+ 608,3 \pm 343,1 células/ μ L) ($p = 0,0001$) e 48 (T-CD4+ 707 \pm 424,8 células/ μ L) ($p = 0,0001$). A proporção média de CD4/CD8 também aumentou significativamente entre o início do tratamento até a semana 48 (0,4 \pm 0,3 versus 0,8 \pm 0,6) ($p = 0,0001$).

Efeitos indesejáveis da tecnologia – Evidência complementar sem comparador

Falha virológica

A falha virológica foi documentada por Sax et al. (2023)⁶⁹ e foi reportada do início do tratamento até a semana 240 para todos os participantes dos estudos. No estudo, até a semana 240, três (0,47%) falhas virológicas foram reportadas (3/634) para todos os participantes em uso de BIC/FTC/TAF. A falha foi confirmada por meio da presença de >200 cópias/mL de RNA-HIV-1. No estudo, não foram realizadas análises que pudessem fornecer informações mais claras sobre as causas da falha virológica.

A falha virológica foi o desfecho primário abordado no estudo de Camici et al. (2024)⁷¹. No estudo, 10,0% (3/30) dos participantes apresentaram falha virológica em 48 semanas de acompanhamento.

Tenório et al. (2024)⁷², identificaram a falha virológica em três de 208 participantes (1,4%). Dos participantes que apresentaram falha, todos tinham idade >40 anos e >300 células T-CD4+ na linha de base. Nenhuma falha foi associada a resistência terapêutica.

Eventos adversos graves

Três eventos adversos classificados como grave ocorreram na população pediátrica no estudo conduzido por Gaur et al. (2021)⁶⁸, entretanto, estes eventos não foram detalhados no estudo.

Sax et al. (2023)⁶⁹ relataram a ocorrência de 136/634 (21,5%) eventos, sendo relatadas ocorrências de celulite (1,2%), apendicite (0,9%), pneumonia (0,8%) e tentativa de suicídio (0,8%). Cinco participantes apresentaram dor no peito, crise convulsiva tônico-clônica generalizada, aborto espontâneo e tontura. Ademais, com exceção da ideação suicida, todos os eventos foram associados ao uso do medicamento.

Seis eventos adversos graves foram relatados por Camici et al. (2024)⁷¹, entretanto, sem detalhamento dos eventos. Foram apresentadas ocorrências >2,0% dos eventos adversos como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica, aumento da creatinina e hipercolesterolemia.

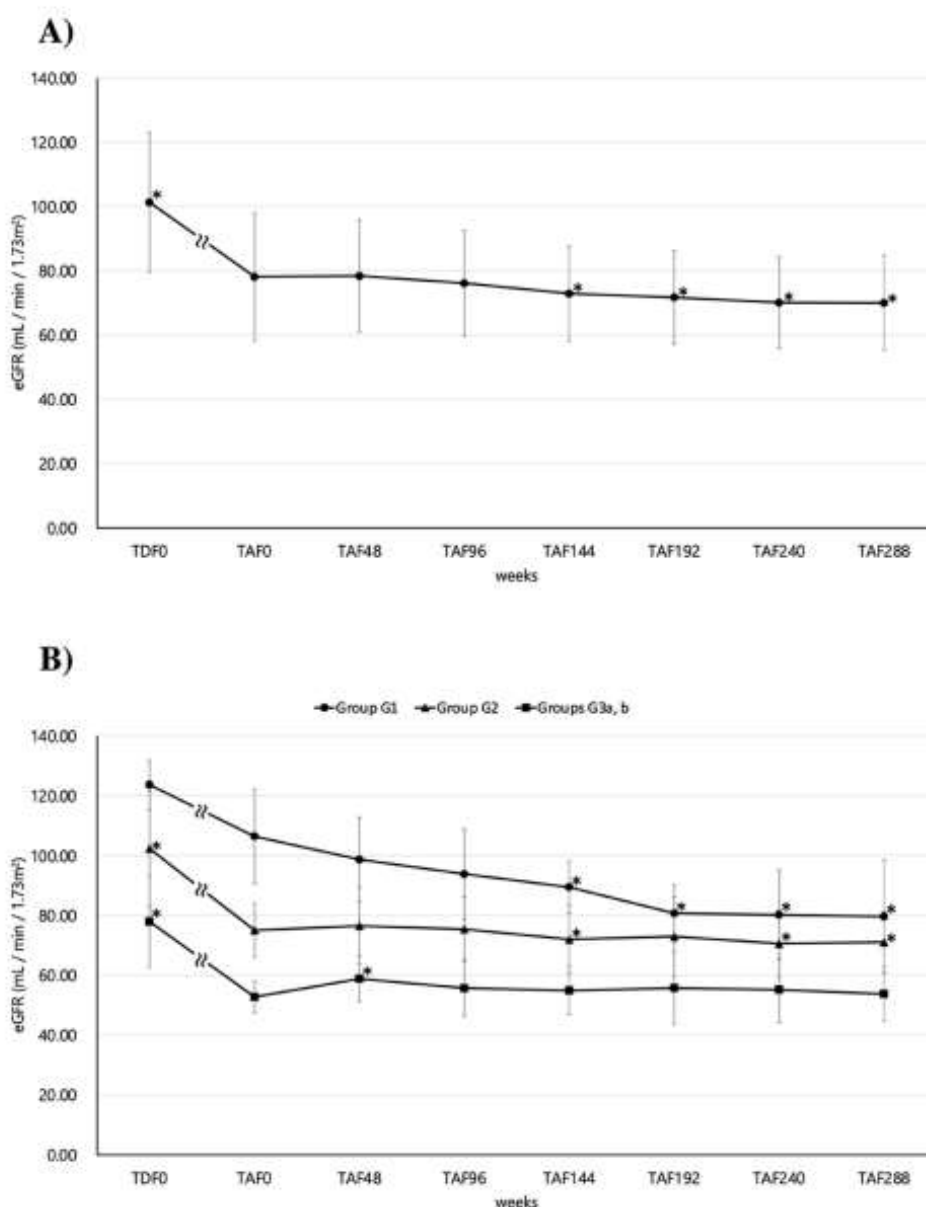
Tenofovir desoproxila x tenofovir alafenamida na doença renal e dano ósseo

Com objetivo de avaliar evidências que possam sustentar o uso de TAF em PVHA com doença renal e/ou dano ósseo, foi realizada uma busca na literatura sobre o uso deste medicamento na população alvo deste relatório. Ao todo, foram encontrados três estudos e seus achados encontram-se descritos a seguir.

Abe e colaboradores (2024)⁷³ conduziram uma coorte no Japão com PVHA com idade a partir de 18 anos que realizaram a troca de TDF (300mg/dia) para TAF (10mg/dia ou 25mg/dia) e que, não necessariamente, apresentavam disfunção renal. O objetivo foi avaliar a longo prazo mudanças na função renal via taxa de filtração glomerular (TFG) e níveis de β -2 microglobulina após a troca. Foram incluídos indivíduos com creatinina sérica a partir de 1,2mg/dL e β -2 microglobulina após a administração de TDF. Foram acompanhados durante 288 semanas 60 indivíduos que usavam, além do tenofovir, esquemas ARV compostos pela terceira linha de tratamento: um INNTR e um IP ou II, com diferentes representantes entre as classes. Houve trocas de TARV ao longo da coorte.

Foi observada redução na TFG de, em média, 23,2 ml/min/1,72m² durante o uso de TDF. Após a troca para TAF, não foram observadas mudanças significativas na taxa ao longo das 288 semanas. Foram apresentados resultados estratificados em três grupos, a depender da TFG no momento da troca: G1 (≥ 90 ml/min/1,72m²), G2 (60-89ml/min/1,72m²) e G3 (30-59ml/min/1,72m²). No G1 houve redução da TFG, principalmente após a semana 144 (-16,96ml/min/1,72m²). No G2, após 96 semanas, iniciou-se uma leve redução da TFG que chegou a -4,11ml/min/1,73m² ao fim do seguimento. No G3, houve um aumento da TFG na semana 48 (6,06ml/min/1,73m²) e não houve uma diferença estatisticamente significativa até o final do seguimento (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 3. Taxa de filtração glomerular antes e depois do uso de tenofovir desoproxila e alafenamida

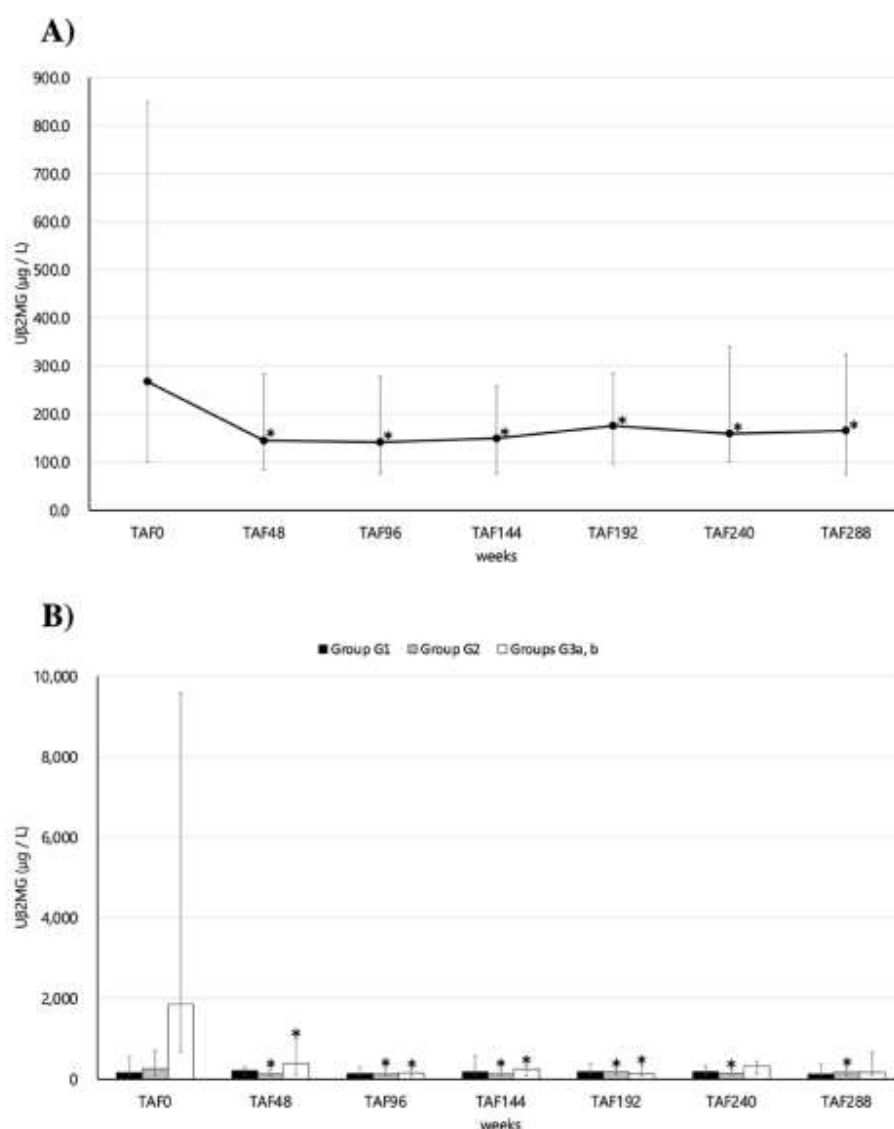


Legenda: Weeks: semanas; TDF: tenofovir desoproxila; TAF: tenofovir alafenamida; eGFR: taxa de filtração glomerular.

Fonte: Abe et al., 2024

Quanto aos níveis de β -2 microglobulina, durante 48 semanas de uso de TDF, houve redução de, em média 2753,5 μ g/l. Até o fim do seguimento, não foi observada mudança estatisticamente significativa (-2700, μ g/l). Ao estratificar os grupos, foi observada mudança significativa apenas no grupo G3 na semana 48 após TAF (-14,881 μ g/l) alcançando -15,335 μ g/l na semana 192. Não foram indicadas novas mudanças importantes até o fim do seguimento. No G2 foi observada redução significativa na semana 48 (-866,8 μ g/l, comparado ao momento da troca) (Figura 4). A redução foi mantida até o fim do seguimento (-917,4 μ g/l). No G1 não houve mudanças significativas.

Figura 4. Níveis de β -2 microglobulina em 48 semanas após uso de tenofovir desoproxila e alafenamida



Legenda: Weeks: semanas; TDF: tenofovir desoproxila; TAF: tenofovir alafenamida; U β 2MG: níveis de β -2 microglobulina.

Fonte: Abe et al., 2024

Identificou-se que a história de Aids estava relacionada à redução da TFG (OR = 0,1361).

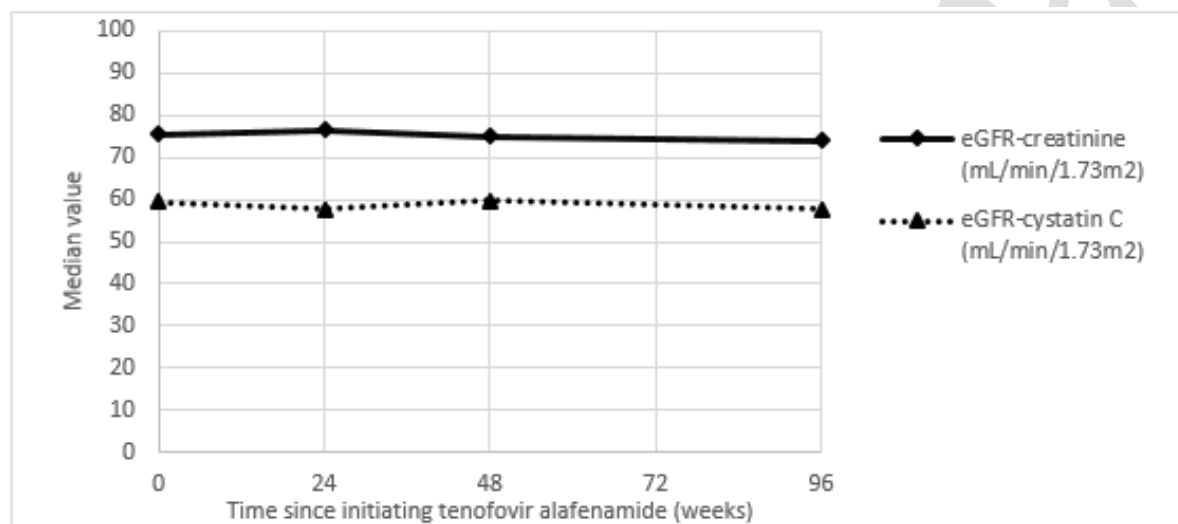
As limitações do estudo envolveram o reduzido tamanho da amostra, trocas de medicamentos durante o acompanhamento, a combinação dos antirretrovirais que medicamentos que pode afetar a redução da TFG e a exclusão de 65 indivíduos que não foram analisados devido a compromissos de trabalho.

Campbell e colaboradores (2021)⁷⁴ conduziram um ensaio clínico fase 4 multicêntrico aberto e de braço único em instituições do Reino Unido para avaliar a segurança de TAF em PVHA que desenvolveram tubulopatia renal proximal após exposição com TDF. Foram incluídas 31 PVHIV com 18 anos ou mais que, enquanto recebiam TDF, apresentaram síndrome de Fanconi ou tubulopatia proximal renal limitante do tratamento. Nesses indivíduos foi administrado TAF e FTC (25mg

ou 10mg) com o objetivo foi avaliar o impacto do esquema nos marcadores renais e ósseos. Foram permitidas mudanças de esquema durante o acompanhamento.

As mudanças foram expressas em mudanças estimadas em um ano. Houve diferença estatisticamente significativa em dois parâmetros: 25-hidroxi vitamina D e clearance de creatinina. A diferença em 25-hidroxi vitamina D foi um aumento de 8,83 (IC de 95%: 3,16 a 14,50; $p=0,002$), a de clearance de creatinina foi uma redução de 1,86 (IC de 95%: -3,47 a 0,25; $p=0,024$) (Figura 5).

Figura 5. Mudança na taxa de filtração glomerular em um ano



Legenda: Weeks: semanas; eGFR: taxa de filtração glomerular.

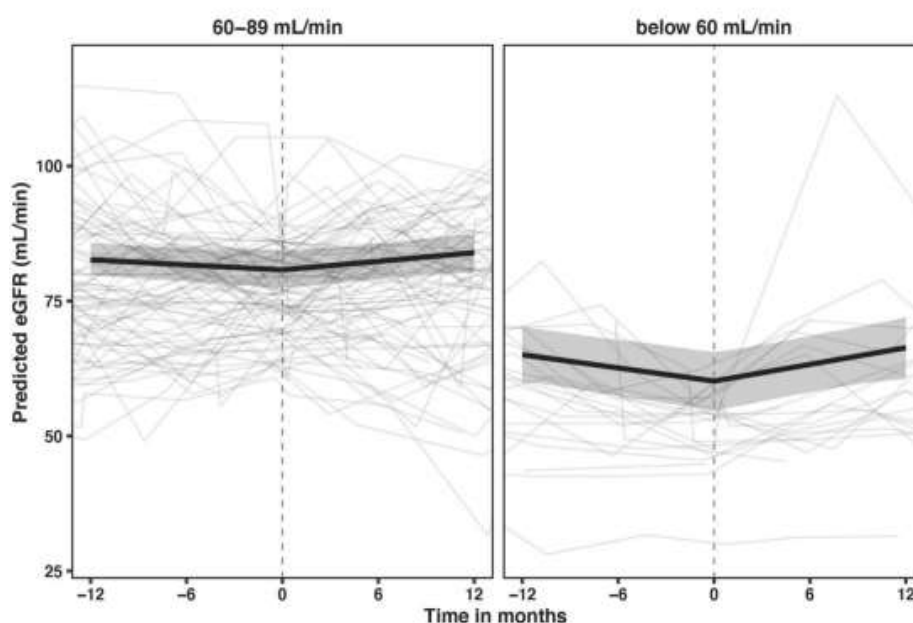
Fonte: Campbell et al., 2021

Surial e colaboradores (2020)⁷⁵ conduziram uma coorte prospectiva na Suíça para avaliar a efetividade e segurança da terapia antiviral em 106 PVHA coinfectadas com hepatite B que trocaram regimes contendo TDF para regimes contendo TAF, com taxa de filtração glomerular reduzida, carga viral do HIV suprimida e que usavam regimes contendo TDF há pelo menos seis meses. Foram incluídos pacientes a partir de 48 anos, 79,2% deles apresentavam TFG entre 60 e 89mL/min/1,73 m² (mediana de 78,2mL/min/1,73 m²) e 80,8% apresentavam TFG menor que 60mL/min/1,73 m² (mediana de 53,0mL/min/1,73 m²). 59,4% dos indivíduos fizeram apenas troca de TDF para TAF. Os demais também trocaram outros ARV da TARV.

Quanto à eficácia da terapia ARV, 12 meses após a troca de TDF para TAF, 99% dos indivíduos com dados de carga viral de HIV coletados apresentavam resposta virológica. Quanto à terapia anti-hepatite-B, 97% dos indivíduos com dados de carga viral coletados apresentavam resposta virológica. Foi possível coletar dados de carga viral de hepatite B apenas em 64 indivíduos.

No grupo com TFG mais elevada (60 e 89mL/min/1,73 m²), durante os últimos 12 meses sob regimes contendo TDF, houve uma redução média de 1,9mL/min/1,73 m² (IC de 95%: -3,3 a -0,5). Após a troca para regimes contendo TAF, houve um aumento médio de 3,2mL/min/1,73 m² (IC de 95%: 1,2 a 5,2) na TFG em 12 meses (p<0,001). Já no grupo com TFG mais reduzida (menos que 60mL/min/1,73 m²), durante os últimos 12 meses sob regimes contendo TDF, houve uma redução média de 4,9mL/min/1,73 m² (IC de 95%: -7,5 a -2,2). Após a troca para regimes contendo TAF, houve um aumento médio de 6,2mL/min/1,73 m² (IC de 95%: 2,4 a 10,0) na TFG em 12 meses (p<0,001) (Figura 6).

Figura 6. Mudança na taxa de filtração glomerular após a troca para tenofovir alafenamida



Legenda: Time in months: tempo em meses; below: abaixo; Predicted eGFR: preditor de taxa de filtração glomerular.

Fonte: Campbell et al., 2021.

Estudos que avaliaram a resposta virológica em PVHA nos esquemas dolutegravir/darunavir+ritonavir e dolutegravir/lamivudina/zidovudina

Estudo Dualis - dolutegravir/darunavir+ritonavir

A eficácia e segurança do esquema DTG/DRV+RTV foi avaliada por meio do ensaio clínico randomizado, multicêntrico e de fase III, Dualis⁷⁶. Em uma análise de não inferioridade o esquema foi comparado ao DRV+RTV/3TC/ABC. O estudo foi conduzido com PVHA >18 anos, em estágio de resposta virológica por pelo menos seis meses antes de iniciar o novo esquema DTG/DRV+RTV ou DRV+RTV/3TC/ABC. Foram excluídos do estudo, PVHA coinfectadas por hepatite B, com TFG <50mL por minuto e com aumento das enzimas hepáticas. O desfecho primário avaliado foi resposta virológica em 48 semanas de acompanhamento. Outros desfechos, como falha virológica e segurança também foram avaliados.

No estudo, os pacientes incluídos no grupo DTG/DRV+RTV apresentaram idade mediana de 47 anos, 88% são do sexo masculino, 4% apresentaram coinfeção por hepatite C. Em relação ao desfecho primário, resposta virológica, na linha de base, 98% dos participantes apresentavam <50 cópias/mL de RNA-HIV. Ao final de 48 semanas de acompanhamento, na análise por protocolo 113/118 (95,8%) dos participantes apresentaram resposta virológica. Não foi identificada falha virológica nos indivíduos acompanhados no estudo.

Estudo NADIA - dolutegravir/lamivudina/zidovudina

Estudo Panton et al., 2022⁷⁷, por meio de um estudo clínico randomizado, avaliou a segurança do esquema DTG/3TC/AZT comparado a outros três grupos: DTG/TDF/3TC; DRV+RTV/TDF/3TC; DRV+RTV/AZT/3TC em PVHA por 96 semanas. O estudo multicêntrico, de fase III, incluiu PVHA a partir de 12 anos, que estavam em uso prévio dos esquemas TDF/3TC ou FTC, por pelo menos seis meses e não que não perderam mais de 3 dias de tratamento no mês anterior à triagem. Foram excluídos PVHA com TFG < 50mL/min e com doença hepática. O desfecho primário avaliou a proporção de pacientes com carga virológica menor que 400 cópias/mL em 48 semanas e em 96 semanas. O desfecho secundário avaliou em 96 semanas a proporção de participantes com carga virológica de RNA-HIV-1 <1000 cópias/mL. Ademais, em 96 semanas, foi avaliada a proporção de pacientes que em 96 semanas apresentaram <50 cópias/mL de RNA-HIV-1.

Ao todo, 117 participantes fizeram uso de DTG/3TC/AZT. Em 96 semanas, 90/117 (77,0%) dos participantes apresentaram resposta virológica. Em 96 semanas, cerca de 14,0% dos indivíduos que fizeram uso de AZT (231), apresentaram falha virológica. Neste estudo, não foram apresentados os resultados de falha virológica por subgrupo de tratamento.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foram realizadas avaliações econômicas com o objetivo de estimar o custo incremental do BIC/FTC/TAF em comparação com os esquemas de TARV disponíveis para PVHA nas populações adulta e pediátrica. Considerando que as evidências de comparação direta sugerem similaridade entre a intervenção e as TARVs ABC/3TC/DTG e DTG/3TC, dois modelos de custo-minimização (ACM) foram conduzidos para demonstrar o custo incremental do tratamento anual com a coformulação de BIC conforme proposta comercial a R\$10,44.

Na ausência de evidências de comparação direta entre BIC/FTC/TAF e o esquema DTG/DRV+RTV, foi elaborado um modelo de ACM baseado em comparação indireta. Esse modelo levou em conta a similaridade entre as populações avaliadas e os desfechos reportados no estudo pivotal do esquema DTG/DRV+RTV⁷⁶.

Adicionalmente, uma análise de custo-efetividade (ACE) foi conduzida para comparar os esquemas terapêuticos com BIC/FTC/TAF e DTG/AZT/3TC. O modelo foi estruturado com base nas diferenças observadas no desfecho de resposta virológica dos estudos pivotais de Panton et al. (2022)⁷⁷ e Wohl et al. (2018)⁶⁴. Por meio de um modelo de árvore de decisão, foram avaliadas as probabilidades de morte associadas à falha virológica e à ocorrência de Aids, considerando os potenciais impactos de cada esquema terapêutico.

Para avaliar possíveis variações nos modelos de ACM e ACE, foram realizadas análises de sensibilidade determinística considerando o preço da TARV e tratamentos adicionais, quando aplicável. Uma variação de 20% foi considerada para o modelo determinístico em relação ao valor base. Para o custo máximo do BIC/FTC/TAF foi considerado o valor CMED PMVG 18% (R\$114,47).

Os resultados indicaram que o custo da coformulação com BIC foi superior ao esquema com ABC/3TC/DTG, com um aumento de R\$120,98 por paciente/ano. Em relação ao esquema DTG/3TC, o custo incremental foi de R\$1.938,15 por paciente/ano. Por outro lado, na comparação com DTG/DRV+RTV, houve uma redução de R\$ 1.883,40 por paciente/ano. A análise de sensibilidade mostrou que, em ambos os esquemas, o custo do BIC no PMVG de 18% (R\$114,47 por unidade) foi a variável de maior impacto nos modelos.

A ACE resultou em uma RCEI de R\$26.230.155,20 por morte evitada, com uma efetividade incremental de 0,04% com a incorporação do esquema BIC/FTC/TAF em relação ao esquema DTG/AZT/3TC.

Os modelos de ACM e ACE enfrentam limitações devido à ausência de estudos com comparadores diretos. Para a ACM com o esquema DTG/DRV+RTV foram utilizados os resultados dos estudos pivotais de cada esquema separadamente, escolhendo estudos com populações semelhantes àsquelas dos estudos pivotais do BIC/FTC/TAF. No modelo de ACE, a comparação também foi indireta, utilizando estudos com características de populações e tempos de acompanhamento similares aos do esquema BIC/FTC/TAF.

Estes resultados estão disponíveis no Anexo 1.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma AIO para estimar o impacto orçamentário da incorporação do BIC/FTC/TAF, no SUS, em comparação aos esquemas terapêuticos atualmente disponíveis para o tratamento da infecção pelo vírus HIV em PVHA. Foi definido como comparador uma média dos esquemas atualmente disponíveis e elegíveis a serem substituídos pela tecnologia avaliada.

Para a tecnologia avaliada, BIC/FTC/TAF, quando o alcance da quantidade mínima de pacientes ao ano (25.500, condicionante expressa em proposta comercial) fosse atingida, foi considerado como preço unitário de cada comprimido o valor de R\$10,44 com custo anual do tratamento de R\$3.810,60 por paciente. Na possibilidade de não alcançar a quantidade mínima de pacientes definida pela proposta comercial, o preço por comprimido de R\$114,47 com custo anual

de R\$41.781,55 por paciente foi considerado. Como custo anual do tratamento comparador foi utilizado o resultado de uma média dos esquemas a serem substituídos pelo BIC/FTC/TAF, ponderada pela quantidade de PVHA que os utilizam no Brasil. Assim, o custo anual do tratamento comparador foi definido em R\$3.007,14.

Para a população elegível para o tratamento, foram consideradas as informações apresentadas no Despacho enviado pela área técnica em maio de 2025 e duas premissas foram consideradas para a estimativa:

a) Segundo banco de dados do Ministério da Saúde, 4,5% dos usuários da terapia dupla não alcançariam supressão viral completa, sendo, portanto, elegíveis ao uso do BIC/FTC/TAF;

b) Segundo critérios de migração para terapia dupla descritos no PCDT, seria estimado que 85% das PVHA que iniciaram o tratamento com BIC/FTC/TAF migrariam para a terapia dupla após um ano de uso.

Além disso, conforme solicitado pela área, foram consideradas como elegíveis todas as PVHA com idade entre 6 e 17 anos. Dessa forma, os parâmetros para o cálculo da população elegível, conforme os critérios estabelecidos, encontra-se detalhada na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros de estimativa populacional para o uso de BIC/FTC/TAF em 2025

Grupo	Quantidade de PVHA
Para substituição de esquema terapêutico para PVHA que já estão em tratamento:	
Usuários do esquema AZT/3TC+DTG	6.346
Usuários do esquema ABC+3TC+DTG	3.146
Usuários de DRV/r+DTG por eventos adversos (não por resgate)	9.130
Usuários de 3TC/DTG que não alcançam supressão viral completa	11.250 ^a
Usuários de 6 a 17 anos potenciais	2.300
Subtotal	32.172
Para início de tratamento:	
PVHA com 50 anos ou mais	Até 9.800 ao ano
PVHA de 6 a 17 anos	Aprox. 900 ao ano
Subtotal	Até 10.700 ao ano
Total geral	42.872

Fonte: Despacho interno da CGHA/DATH/SVSA/MS. Dados não publicados.

Notas: Aplicou-se a taxa de 4,5% sobre todas as PVHA que migrariam para a terapia dupla ao ano.

Legenda: PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids; AZT/3TC+DTG: Zidovudina + Lamivudina + Dolutegravir; ABC+3TC+DTG: Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir; DRV/r+DTG: Darunavir potenciado com ritonavir + Dolutegravir; 3TC/DTG: Lamivudina + Dolutegravir; Biktarvy: combinação fixa de Bictegravir + Emtricitabina (FTC) + Tenofovir Alafenamida (TAF)

Para o impacto orçamentário foram considerados dois cenários: um cenário conservador, que considerou um crescimento anual de 7,5% (abrangendo de 45% a 75% da população-alvo), e um cenário arrojado, com crescimento anual de 10,0% (considerando de 50% a 90% da população-alvo) durante o horizonte temporal. O preço do comprimido de BIC/FTC/TAF foi definido em R\$114,47 (preço máximo de venda ao governo, PVMG, com imposto de 18%) quando houvesse menos que 25.500 PVHA a serem tratadas no ano específico. Nos anos em que os pacientes elegíveis somassem,

no mínimo 25.500 PVHA, o preço do comprimido de BIC/FTC/TAF foi definido em R\$10,44, de acordo com Proposta Comercial apresentada pela empresa fabricante do medicamento, proposta a qual o grupo elaborador do Relatório de Recomendação não teve acesso.

Nessas projeções, e assumindo-se a adoção dos parâmetros propostos pela CGAHV, o impacto orçamentário estimado varia entre R\$772.773.984,58 e R\$33.972.864,77 ao longo dos anos no cenário moderado, acumulando em cinco anos o total de R\$1.823.031.976 de impacto orçamentário incremental em cinco anos. No cenário arrojado, o impacto orçamentário estimado variaria entre R\$858.637.760,65 e R\$40.767.437,72, acumulando em cinco anos o total de R\$984.815.309 de impacto orçamentário incremental em cinco anos.

Como limitações desta AIO, entende-se que a estimativa populacional pode apresentar algumas incertezas como a falta de uma clara referência para os dados que foram levados em consideração ao se chegar ao valor final da estimativa. No entanto, consideram-se a importância e a seriedade da CGAHV em compilar e compartilhar dados de uso de esquemas antirretrovirais no Brasil. Quanto à aplicação prática do uso restrito do BIC/FTC/TAF apenas aos grupos estabelecidos no Despacho, destacam-se os alertas impeditivos de prescrição, integrados ao Sistema de Controle Logístico de Antirretrovirais (SICLOM), que bloqueiam a dispensação de medicamentos em situações que não atendem aos critérios estabelecidos; a atuação das Câmaras Técnicas Estaduais, responsáveis pela análise de esquemas terapêuticos fora dos protocolos vigentes e as ações de capacitação promovidas nos estados. A estimativa de população elegível durante o horizonte temporal da AIO pode não se refletir durante os próximos anos. A variação no preço do BIC/FTC/TAF (entre o preço proposto na proposta comercial e o PMVG 18%) introduz ao modelo uma considerável incerteza sobre qual será o real impacto orçamentário da tecnologia.

Foi construído ainda um cenário adicional em que o preço do BIC/FTC/TAF foi fixado em R\$10,44 por comprimido, preço da proposta comercial, independentemente da quantidade da população de PVHA anual em tratamento.

No cenário moderado, o impacto orçamentário incremental poderia variar entre R\$17.792.158,48 e R\$ R\$ R\$ 40.767.437,72 no primeiro e quinto ano, respectivamente. Em cinco anos, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$ R\$ R\$143.969.707,430 (Quadro 29 e Figura 18). No cenário arrojado, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ R\$17.792.158,48 e R\$40.767.437,72, no primeiro e quinto ano. O acumulado em cinco anos foi de R\$143.969.707,43 (Quadro 30 e Figura 19). O Quadro 45 e a Figura 21 apresentam os resultados da AIO para este cenário adicional por meio de um cenário moderado. O Quadro 46 e a **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresentam os resultados da AIO para este cenário adicional por meio de um cenário arrojado.

É importante destacar que, para que o cenário de impacto orçamentário com população elegível inicial de 42.872 PVHA seja possível, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) deve incluir em sua recomendação final as situações em que o BIC/FTC/TAF seria indicado. Ou seja, este cenário implica numa recomendação do Comitê alinhada à população definida para o cálculo da estimativa populacional.

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do BIC/FTC/TAF em comparação aos tratamentos disponíveis no SUS para PVHA partiu da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS) que elaborou a Nota Técnica Nº 86/2024 que menciona os possíveis benefícios da incorporação da coformulação BIC/FTC/TAF:

- Essa tecnologia poderá ser utilizada por PVHA em início de tratamento ou em substituição a esquemas nas situações em que há evidências de toxicidade relacionada ao TDF, como nos casos de pessoas com dano renal ou ósseo, idade acima de 50 anos e PVHA coinfectadas com o vírus do HIV e da hepatite B em uso de hemifumarato de TAF;
- Redução da toxicidade renal e óssea, uma vez que o TDF é a primeira opção terapêutica para o tratamento de HIV-1, e está associado à perda de massa óssea e toxicidade renal;
- A incorporação do medicamento coformulado representa um avanço na adesão ao tratamento. O BIC/FTC/TAF é uma coformulação de três antirretrovirais em apenas um comprimido, o que, além de favorecer a adesão, evita a ingestão parcial do esquema de tratamento, contribuindo para a redução da resistência viral;
- A coformulação amplia as opções terapêuticas para adultos, especialmente em faixas etárias mais elevadas e que apresentam comorbidades com dano renal e/ou perda mineral óssea.
- Trata-se de uma opção terapêutica para crianças, ampliando as limitadas opções terapêuticas disponíveis para essa população;
- A disponibilidade da coformulação propicia o início rápido da TARV para PVHA, seja para aqueles que apresentem evidências de dano renal ou ósseo ou para aqueles que teriam indicação de iniciar TARV com abacavir. Estratégia que demanda a realização de um teste genético (HLA-B*5701) para avaliar o risco de hipersensibilidade ao ABC.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Considerando que o tratamento para PVHA já é ofertado no SUS, com condutas definidas para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes, entende-se que não serão necessários investimentos adicionais para além do custo de aquisição do BIC/FTC/TAF. Deve-se levar em consideração o potencial aumento da adesão ao tratamento, uma vez que se trata de uma coformulação administrada uma vez ao dia.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Em julho de 2018, a agência recebeu a submissão de inclusão do medicamento para o tratamento de adultos vivendo com HIV-1, sem histórico presente ou passado de resistência viral aos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir. A submissão foi feita com base nos resultados dos estudos de fase III conduzidos por Gallant et al., (2017)²⁴, e Sax et al., (2017)²⁵. As análises econômicas compararam o custo do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida com a coformulação de DTG/3TC/ABC e elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida. A análise considerou uma ACM que avaliou os custos de aquisição dos medicamentos, com base em tratamentos com perfil semelhante de administração. Para a comparação com DTG/3TC/ABC foi utilizada a evidência científica disponível⁶². A agência considerou que os resultados apresentados na ACM possuem limitações devido à ausência de análises de sensibilidade. Apesar das limitações identificadas, a agência incorporou o medicamento à lista de tratamentos para PVHA, motivada pelos resultados de eficácia dos estudos e a proposta de esquema de acesso ao paciente⁷⁸.

Canada's Drug Agency (CDA)

Em outubro de 2018, a agência canadense emitiu o parecer sobre a inclusão do medicamento BIC/FTC/TAF para o tratamento de adultos vivendo com HIV-1 e sem resistência aos componentes da coformulação. O demandante apresentou para submissão os resultados de eficácia e segurança dispostos nos estudos de fase III conduzidos por Gallant et al. (2017)²⁴, e Sax et al. (2017)²⁵. A análise econômica foi conduzida a partir de um modelo de Markov, que avaliou os resultados de saúde em termos de anos de vida ajustados por qualidade. O modelo comparou o BIC/FTC/TAF versus o tratamento ARV atualmente disponível, DTG/3TC/ABC, em seis estados de saúde e em um horizonte temporal de 70 anos. Após a apresentação das análises clínicas e econômicas, a agência recomendou o medicamento à lista de produtos reembolsáveis, com a condicionante de que o custo total do tratamento não exceda o custo total do regime alternativo de menor custo para o tratamento de HIV-1⁷⁹.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

A agência inglesa emitiu o parecer final favorável à análise de incorporação do BIC/FTC/TAF em março de 2018. A população alvo da submissão compreendeu em adultos vivendo com HIV-1. Foram apresentadas evidências clínicas acerca da eficácia e segurança do tratamento dos ECR de fase III^{62,70}. A efetividade foi apresentada por meio dos resultados do estudo conduzido por Molina et al. (2018)⁶³. Foram estabelecidos critérios de exclusão para uso da coformulação, dentre os quais estão a presença de resistência comprovada ou suspeita aos medicamentos componentes da fórmula, pacientes para os quais o medicamento é contraindicado ou subgrupos que não possuem evidências clínicas de suporte, como coinfeção HIV/hepatite B⁸⁰.

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

Na Austrália, em 2019, foi emitido um relatório de avaliação com parecer favorável para a incorporação do BIC/FTC/TAF para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos sem mutações ou resistência associada aos componentes do medicamento. O relatório indica a utilização do medicamento para substituir o regime atual de TARV em PVHA com resposta virológica, isto é, indivíduos que apresentem a contagem de RNA-HIV-1 com <50 cópias/mL⁸¹.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. A busca foi realizada em 07 de janeiro de 2025 e atualizada em 21 de maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid pesquisado: B20 – Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em doenças infecciosas e parasitárias ou B21 – Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em neoplasias malignas ou B22 – Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] resultando em outras doenças especificadas ou B23 – Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] resultando em outras doenças ou B24 – Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada. Fases de estudo 2,3,4⁸²
- (2) ClinicalTrials.gov: Human Immunodeficiency Virus; HIV | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020⁸³
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (HIV infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)⁸⁴

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos 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^{85–87}. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence) e CDA (Canada's Drug Agency)^{88,89}.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos vigente da Portaria SECTICS/MS nº 56, de 18 de outubro de 2023: abacavir, darunavir, dolutegravir, efavirenz, lamivudina, ritonavir, tenofovir e zidovudina.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 20 tecnologias em desenvolvimento para compor o esquema terapêutico de pessoas vivendo com HIV, sendo três delas registradas na Anvisa (Quadro 10).

Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas vivendo com HIV

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Cabotegravir (Vocabria® e Apretude®) + Rilpivirina (Edurant® e Rekambys®)	Inibidor da integrase do HIV-1 + Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo do HIV1	VO ou IM + VO ou IM	Fase 2 ^a 90; Fase 3 ^a 91-94; Fase 3 ^b 95-97; Fase 4 ^a 98	<u>Cabotegravir</u> Anvisa (2023) EMA (2020) FDA (2021) <u>Rilpivirina</u> Anvisa (2024) EMA (2011,2020) FDA (2011)	NICE (2022) CDA (2020)
Doravirina (Pifeltro®) + Islatravir	Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo do HIV1 + Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo do HIV-1	VO (ambos)	Fase 2 ^a 99; Fase 3 ^b 100,101; fase 3 ^a 102,103	<u>Doravirina</u> Anvisa (2024) EMA (2018) FDA (2018)	Nice (priorizado para iniciar análise) CDA (2019)
Lenacapavir (Sunlenca®)	Inibidor da proteína capsídeo p24 do HIV	SC, IM e VO	Fase 2 ^c 104; Fase 2 ^d 105; Fase 2 ^d 106,107; fase 3 ^d 108; fase 3 ^d 109	EMA (2022) FDA (2022)	-
Envafolelimab	Inibidor do ligante 1 da morte celular programada	SC	Fase 2 ^a 110	-	-
Pirmitegravir	Inibidor da integrase do HIV	VO e IV	Fase 2 ^c 111	-	-
Teropavimab	Modulador de proteína gp41 do HIV-1; modulador de CD4	IV	Fase 2 ^c 112-114	-	-
ABBV-1882	Antagonista da integrina alfa-4/beta-7; Inibidor da proteína 1 de morte celular programada	IV	Fase 2 ^d 115	-	-
GSK3810109A (VH3810109)	Anticorpo monoclonal humanizado da classe VRC01	IV	Fase 2 ^a 116	-	-
GSK3810109A (VH3810109) + Cabotegravir	Anticorpo monoclonal humanizado da classe VRC01 + Inibidor da integrase do HIV-1	IV ou SC + IM	Fase 2 ^d 117	-	-
VH4524184	Inibidor da integrase do HIV	VO (liberação controlada)	Fase 2 ^a 118	-	-
CAR-T	Terapia celular	IV	Fase 1 e 2 ^c 119	-	-
EBT-101	Terapia gênica	IV	Fase 1 e 2 ^a 120	-	-

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
INO-6145	Vacina de DNA com alvo nos genes gag e pol do HIV	IM	Fase 1 e 2 ^a 121	-	-
PGDM-1400LS	Antagonista CD4	IV	Fase 1 e 2 ^c 122	-	-
TMB-365 + TMB-380	Antagonista CD4	IV	Fase 1 e 2 ^a 123	-	-
Trosunilimab	Antagonista da integrina alfa-4/beta-7	IV e SC	Fase 2 ^d 124	-	-
Dezecapavir e Suricapavir	Inibidor da proteína gag do HIV + Inibidor da proteína capsídeo p24 do HIV	VO e IM	Fase 2 ^a 125	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em Junho de 2025.
 Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

a Completo

b Ativo, não recrutando

c Recrutando

d Ativo sem recrutamento

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas.

Cabotegravir é uma pequena molécula que age como inibidor da integrase do HIV-1 indicado em combinação a Rilpivirina, um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo potente e específico de HIV-1. Existem estudos em andamento e completos com os respectivos medicamentos para populações com HIV em adultos e adolescentes com a forma de liberação prolongada: fase 2 completo em adultos a partir de 18 anos (NCT03639311)⁹⁰; fase 3 completo em adultos a partir de 18 anos (NCT05896761, NCT05896748, NCT04399551 e NCT04542070)⁹¹⁻⁹⁴; fase 3 ativo sem recrutamento em adultos a partir de 18 anos (NCT02951052, NCT03299049)^{95,96}; fase 3 ativo sem recrutamento em adolescentes entre 12 e 19 anos (NCT05154747)⁹⁷; fase 4 completo em adultos a partir de 18 anos (NCT04982445)⁹⁸. Os estudos em andamento têm finalização prevista entre 2025 e 2026. Ambos os medicamentos possuem registro sanitário na Anvisa (a partir de 18 anos), EMA e FDA a partir de 12 anos de idade, para a indicação deste Relatório. Foram recomendados em 2020 pelo CDA e em 2022 pelo Nice. Nos EUA, desde 2021, existe também uma apresentação com os dois medicamentos na forma de liberação prolongada na mesma embalagem denominada Cabenuva®. Além da Rilpivirina, o Cabotegravir tem sido testado com outras tecnologias como: GSK3810109A.

Doravirina é uma pequena molécula que age como inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo do HIV1, indicado em combinação com outros antiretrovirais como o islatravir (ainda em desenvolvimento sem registro). Foram identificados ensaios clínicos em fase 3 completos e em andamento com essa associação: fase 2 completa em pacientes crianças e adolescentes (até 17 anos) (NCT04295772)⁹⁹; fase 3 ativo sem recrutamento em pacientes adultos (NCT05766501)¹⁰⁰; fase 3 ativo sem recrutamento em adultos (NCT05631093)¹⁰¹; fase 3 completa em pacientes crianças,

adultos e idosos (NCT04233216)¹⁰²; fase 3 completo em adultos (NCT04233879)¹⁰³. Os estudos em andamento têm finalização prevista em 2028. Somente o medicamento Doravirina possui registro sanitário na Anvisa, recentemente em 2024, EMA e FDA. A associação foi priorizada para avaliação de recomendação pelo Nice e foi recomendado pelo CDA em 2019^{126,127}.

Lenacapavir é uma molécula pequena, sendo testada na forma farmacêutica de liberação prolongada na população de crianças, adolescentes e adultos com HIV: fase 2 em etapa de recrutamento com crianças e adolescentes até 17 anos¹⁰⁴ (NCT06749054), fase 2 ativo sem recrutamento em adultos, em associação com teropavimab e zinlirvimab (NCT05729568)¹⁰⁵; fase 2 ainda sem recrutamento em adultos, em associação com cabotegravir (NCT06657885)¹⁰⁶; fase 2 ativo sem recrutamento em adultos, em associação com islatravir (NCT05052996)¹⁰⁷; fase 3 ativo sem recrutamento em adultos, em associação com islatravir (NCT06630299 e NCT06630286)^{108,109}. Os estudos em andamento têm finalização prevista entre 2026 e 2030. O medicamento tem registro na EMA e FDA desde 2022.

Para as tecnologias a seguir não há registro em agências sanitárias ou avaliação de tecnologia em saúde.

Envafoлимab é um anticorpo monoclonal testado em ensaio clínico de fase 2 completo em 2024 com população de pacientes adultos com HIV-1 (NCT05330143)¹¹⁰.

Pirmitegravir é uma molécula pequena, sendo testada em ensaio clínico de fase 2 no momento em etapa de recrutamento para a população de adultos (NCT05869643)¹¹¹.

Teropavimab é um anticorpo monoclonal humanizado sendo testado em ensaios clínicos: fase 2 em etapa de recrutamento (NCT06205602, NCT05300035 e NCT04319367)¹¹²⁻¹¹⁴.

A molécula ABBV-1882 é um anticorpo monoclonal humanizado composto por budigalimab (ABBV-181), um anti-PD1 associado ao ABBV-382, um anti-a4B7. O medicamento está em desenvolvimento em ensaio clínico de fase 2, ativo e sem recrutamento, com finalização prevista para 2027, com pacientes com HIV e uso de terapia antiretroviral¹¹⁵.

A molécula GSK3810109A é um anticorpo monoclonal sendo desenvolvido em ensaio clínico de fase 2, já completo. Não foram identificados novos estudos ou nome do fármaco para essa molécula. Existe ensaio clínico em andamento com o GSK3810109A e Cabotegravir em fase 2 com pacientes adultos até 70 anos, com previsão de finalização em 2029^{116,117}.

A molécula VH4524184, também sem denominação do nome do fármaco, teve seu ensaio clínico de fase 2 completo em 2024¹¹⁸.

CAR-T é uma terapia celular testado em ensaio clínico de fase 1 e 2 em pacientes com HIV tratados com antiretroviral previamente. Trata-se de células T autólogas CD4+ e CD8+ transduzidas com um vetor lentiviral que codifica moléculas CAR anti-gp120 biespecíficas (LVgp120duoCAR-T)¹¹⁹.

EBT-101 é uma terapia gênica que utiliza a plataforma CRISPR-Cas9 e o uso de lentivírus. O medicamento está sendo testado em pacientes sem HIV e com HIV com o objetivo de manter a carga viral baixa após tratamento antiretroviral¹²⁰.

A vacina INO-6145 foi testada em ensaio clínico de fase 1 e 2, já completo em 2021 com o objetivo de tratamento potencial de pacientes com HIV¹²¹.

PGDM-1400LS é um anticorpo monoclonal sendo testado em ensaio clínico de fase 1 e 2 (NCT06508749) na população entre 24 semanas e 25 anos de idade ¹²².

TMB-365 + TMB-380 (VRC07-523LS) são anticorpos monoclonais testados em ensaio clínico de fase 1 e 2 finalizado em 2024, na população de adultos¹²³.

Trosunilimab é um anticorpo monoclonal sendo testado em ensaio clínico na população de pacientes adultos com HIV, em associação com budigalimab, um inibidor da proteína 1 de morte celular programada (NCT06032546)¹²⁴ (45).

Dezecapavir (VH-4011499) e Suricapavir (VH4004280) são moléculas pequenas testadas em ensaio clínico de fase 2 em adultos completo em 2024 (NCT06039579)¹²⁵.

Foram calculados o custo anual para um paciente adulto com o preço CMED PMVG 18% (publicação 09/05/2025) para o medicamento Cabotegravir (Apretude®)¹²⁸. Apesar da marca Apretude® não ter em bula indicação de tratamento, somente de profilaxia, seu preço foi utilizado porque não havia o preço da marca Vocabria® com indicação para tratamento do HIV. Não foi considerado reaproveitamento do frasco para o cálculo (Tabela 2). O preço dos medicamentos Rilpivirina e Doravirina não estavam presentes na última versão da lista de preços da CMED.

Tabela 2. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento de pessoas vivendo com HIV

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço PMVG 18% publicada 09/05/2025	Custo Anual
Cabotegravir (Apretude®)	200 mg/ml Frasco ampola (FA) de 3 ml	<u>Início</u> -TOTAL: 1 FA (3 ml) - injeção intramuscular única de 3 ml (600 mg). <u>Continuação</u> - TOTAL: 11 FA – 3 ml* Após a injeção de início, uma injeção intramuscular única de 2 ml (400 mg), administrada mensalmente	R\$ 20.496,87	R\$ 245.962,44

Legenda: FA – frasco ampola.
*Não foi considerado reaproveitamento do frasco no cálculo.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da infecção por HIV com TARV tem como objetivo reduzir a morbimortalidade associada à Aids, estabelecer o estágio de condição crônica da infecção pelo HIV, aumentar expectativa de vida, reduzir a progressão da

doença, reduzir comorbidades e promover a recuperação da função imune. Neste Relatório, buscou-se avaliar a eficácia, efetividade e segurança da coformulação com bicitgravir em comparação às TARVs disponíveis no SUS para PVHA com comprometimento renal ou ósseo. O desfecho principal e crítico foi a resposta virológica.

Neste contexto, as evidências clínicas sobre o BIC/FTC/TAF sugerem que o medicamento é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de PVHA. Os estudos pivotais incluídos avaliaram a eficácia e efetividade do BIC/FTC/TAF comparado ao uso dos esquemas DTG/ABC/3TC e DTG/3TC.

Nos ECR avaliados, a taxa de resposta virológica foi superior a 90,0%, indicando não inferioridade em relação aos comparadores. Essa tendência também foi observada em estudos observacionais conduzidos^{65,129}. A redução da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base apresentou resultados variando entre moderada e baixa certeza da evidência, devido a avaliação de evidência indireta, uma vez que a população incluída nos estudos não apresenta doença renal crônica ou dano ósseo. De modo geral, os estudos demonstraram que o grupo em uso da coformulação com bicitgravir apresentara redução na contagem sérica de RNA-HIV em relação à linha de base. A mudança média na contagem de células T-CD4+ também foi evidenciada em todos os estudos avaliados, todavia, apresentando baixa certeza da evidência.

Uma análise complementar foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia do BIC/FTC/TAF em PVHA adultos e pediátricos, com e sem uso prévio de ARVs. Nesta análise, foram incluídos apenas ensaios clínicos de braço único, portanto, sem comparador. O desfecho principal, resposta virológica, foi evidenciada em aproximadamente 90% dos participantes. Em relação à falha virológica (>200 cópias/mL de RNA-HIV-1), a análise exploratória conduzida por Sax et al. (2023)⁶⁹ cinco anos após o ECR pivotal, revelou a ocorrência em três de 634 participantes em uso de BIC/FTC/TAF. Outros estudos também revelaram baixa incidência de falha virológica associada ao medicamento^{71,72}. A ocorrência de Aids entre os participantes com falha também não foi mencionada.

A respeito dos eventos de segurança, não foram identificados óbitos associados ao uso do medicamento ou em decorrência do agravamento da doença. Eventos adversos graves foram notificados, em sua maioria, associados à dor de cabeça⁶²⁻⁶⁴. Vale ressaltar que o estudo conduzido por Sax et al., (2023)⁶⁹ também relatou a ocorrência de crise convulsiva tônico-clônica. Na população pediátrica, Camici et al. (2024)⁷¹ relatou a ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica, aumento da creatinina e hipercolesterolemia.

Não foram encontrados estudos que avaliassem BIC/FTC/TAF especificamente em PVHA com doença renal ou óssea. Foram encontrados apenas estudos que avaliaram os efeitos da troca entre TDF e TAF na função renal e óssea que demonstraram, em que pese problemas metodológicos, certa melhora da função renal após troca, principalmente naqueles indivíduos com disfunção renal mais grave.

É importante destacar que, segundo a bula do medicamento, a segurança do BIC/FTC/TAF não foi estabelecida em indivíduos com clearance de creatinina estimada entre 15 mL/min e 30 mL/min e menos que 15 mL/min que não estejam em hemodiálise crônica. A bula ainda alerta que o medicamento não deve ser iniciado nestes pacientes.

Para a avaliação econômica, foram utilizados estudos de comparação direta e indireta. Entre os estudos de comparação direta, destacam-se os de Gallant et al. (2017) e De Socio et al. (2023). Já para a comparação indireta, foram considerados os modelos econômicos desenvolvidos a partir dos estudos de Panton et al. (2022), Wohl et al. (2018) e Spinner et al. (2020). Esses estudos forneceram a base para as ACM e ACE.

As ACM baseadas nas evidências identificadas indicaram que o uso do esquema BIC/FTC/TAF apresenta maior custo em comparação aos esquemas com DTG/ABC/3TC (aumento de R\$ 120,98 por paciente/ano) e DTG/3TC (aumento de R\$ 1.938,15 por paciente/ano). No entanto, em comparação ao esquema DTG/DRV+RTV, foi observada uma redução de R\$ 1.883,40 por paciente/ano. A análise de sensibilidade evidenciou que o custo do BIC/FTC/TAF no PMVG de 18% (R\$ 114,47 por unidade) foi a variável com maior impacto no modelo.

Além disso, a ACE resultou em uma RCEI de R\$ 26.230.155,20 por morte evitada, com uma efetividade incremental de 0,04% associada à incorporação do BIC/FTC/TAF em comparação ao esquema DTG/AZT/3TC. Esses resultados reforçam a importância de considerar cuidadosamente os custos e os benefícios incrementais ao avaliar a viabilidade de adoção da nova tecnologia. Ressalta-se que o estudo de avaliação econômica proposto não considerou aspectos importantes, como questões relacionadas à perspectiva do paciente, como qualidade de vida, adequação e outros fatores que poderiam impactar na adesão ao tratamento. Portanto, o custo da coformulação com BIC pode estar eventualmente superestimado devido à ausência de desfechos relacionados às preferências dos pacientes e ao custo de oportunidade associado à não progressão da doença por adesão.

A análise de impacto orçamentário (AIO) utilizou-se de um Despacho da CGAHV/DATHI/SVSA/MS que elencou e estimou os grupos de PVHA que seriam elegíveis ao BIC/FTC/TAF. As estimativas foram projetadas durante os anos abrangidos pelo horizonte temporal. O preço unitário da tecnologia variou entre o preço da proposta comercial (R\$10,44), quando aplicável, e R\$114,47 (PMVG 18%), quando não fosse possível aplicar o preço da proposta comercial. Os comparadores foram os esquemas que seriam substituídos pelo BIC/FTC/TAF. O impacto orçamentário incremental em cinco anos variou entre R\$984.815.309,60 e R\$1.823.031.976,20, a depender do padrão de *market share*.

Um cenário adicional de impacto orçamentário, considerando apenas o custo da proposta comercial, independente da população de usuários, resultou em um impacto orçamentário incremental em cinco anos que variou entre R\$123.142.446,35 e R\$143.969.707,43.

É importante destacar que, para que o cenário de impacto orçamentário com população elegível inicial de 42.872 PVHA seja possível, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) deve incluir em sua recomendação

final as situações em que o BIC/FTC/TAF seria indicado. Ou seja, este cenário implica numa recomendação do Comitê alinhada à população definida para o cálculo da estimativa populacional.

É importante destacar também a existência de acordos de transferência de tecnologia para produção nacional de importantes medicamentos que seriam substituídos a partir da incorporação da tecnologia avaliada. Há, desde 2014, uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) para a produção nacional do comprimido associado TDF/3TC (300mg + 300mg) pelo Instituto de Tecnologia de Fármacos (Farmanguinhos). Há ainda, desde 2020, uma Aliança Estratégica firmada também com a Farmanguinhos para a produção nacional do comprimido de DTG 50mg. Além disso, para que o cenário estimado na AIO com população elegível inicial de 42.872 PVHA se concretize, é fundamental que a recomendação final da Conitec defina critérios clínicos claros de elegibilidade e uso do BIC/FTC/TAF, como início de tratamento ou substituição em casos de contraindicação ou toxicidade ao tenofovir.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 48/2025 foi aberta durante o período de 21/5/2025 a 25/5/2025 e houve três inscritos. O participante iniciou o seu relato informando que representa a organização não governamental Motirô, que é um grupo de apoio a mulheres vivendo com HIV/AIDS em Salvador (BA). Ele falou que é natural do estado de Tocantins, mas reside na capital baiana há seis anos e vive com HIV/AIDS há aproximadamente 20 anos.

O representante destacou que participa ativamente de organizações da sociedade civil e movimentos sociais de luta contra a AIDS e de promoção de direitos de pessoas vivendo com HIV/AIDS, das quais recebeu apoio quando foi diagnosticado com a condição de saúde. Segundo ele, o seu tratamento foi iniciado com os esquemas terapêuticos disponíveis no SUS entre 2011 e 2013. Ele reportou ter apresentado eventos adversos ao esquema inicial efavirenz/zidovudina/tenofovir, especialmente, depressão e ansiedade. Desse modo, houve substituição do esquema, contudo, teve reação alérgica à neverapina, desenvolvendo a síndrome de Stevens-Johnson. Com as falhas terapêuticas ao tratamento, citou que foi submetido à terapia de resgate com lopinavir/ritonavir, descrevendo uma experiência de baixa adesão à terapia devido aos eventos adversos gastrointestinais e a questões psicológicas associadas à dificuldade de aceitação do diagnóstico da condição de saúde, não obstante a sua atuação como ativista. O participante ressaltou que, considerando o histórico de falhas terapêuticas e de baixa adesão ao tratamento, passou a fazer uso de tenofovir/lamivudina/dolutegravir. Em relação a este esquema, ressaltou que têm dor de cabeça e diarreia, mas considera tais eventos adversos mais leves comparados àqueles dos esquemas utilizados anteriormente, relatando boa adesão à terapia.

Sobre o BIC/FTC/TAF, ele destacou não ter feito uso da tecnologia avaliada. Entretanto, reportou ter conhecimento sobre o medicamento por meio da experiência de uma amiga equatoriana que vive em Nova Iorque. Nesse sentido, ele descreveu a redução da ocorrência de eventos adversos em comparação a outras terapias, sobretudo, toxicidade renal e

dano ósseo. Sobre este aspecto, relatou que a sua mãe vive com HIV/AIDS há cerca de 20 anos e com osteoporose em consequência da terapia antirretroviral. Assim, ele destacou os avanços do tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil em relação a outros países do mundo, bem como pontuou a importância de, sem prejuízo à sustentabilidade do SUS, ampliar as alternativas terapêuticas por meio incorporação de novas tecnologias, como o BIC/FTC/TAF.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS APÓS ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA ÁREA TÉCNICA DO MS

A área técnica do MS elaborou uma proposta de AIO que foi apresentada durante a 140ª Reunião Ordinária da Conitec e apresentada no Apêndice 2 deste Relatório.

A AIO desenvolvida pelo grupo elaborador deste Relatório adotou uma metodologia que seguiu as diretrizes de impacto orçamentário, o atual PCDT para o tratamento do HIV³¹, o relato de proposta comercial presente na NT nº86/2024¹³⁰ e estatísticas de uso de medicamentos fornecidas pela CGHA. Tentou-se não introduzir ao modelo da AIO incertezas, principalmente incertezas relacionadas à população elegível ao tratamento com BIC/FTC/TAF ao longo dos anos abrangidos pelo horizonte temporal. Sobre a AIO alternativa, proposta pela área técnica do MS, cabem alguns comentários.

Uso do esquema DRV/r+DTG em início de tratamento

A área técnica considerou que os indivíduos com 50 anos ou mais em início de tratamento utilizariam o esquema DRV/r+DTG. O PCDT de 2024 para o tratamento do HIV em adultos não prevê o uso deste esquema na primeira linha de tratamento³¹. O PCDT reserva o uso do esquema DRV/r+DTG apenas na ocorrência de falha após a TARV inicial³¹.

Preço unitário do comprimido de BIC/FTC/TAF

O relato da proposta comercial apresentado pela área técnica do Ministério da Saúde indicava que o preço unitário de R\$10,44 por comprimido de BIC/FTC/TAF seria praticado caso fosse alcançado o número de 25.500 pacientes por ano. O PMVG com 18% de imposto, foi estabelecido pela CMED em R\$114,47 por comprimido.

Pelo que é possível observar na AIO alternativa, especialmente nos

Quadro 14, Quadro 15, Quadro 19

Quadro 20 o preço reduzido de R\$10,44 parece ter sido utilizado nos cálculos mesmo sem que a quantidade mínima de pacientes (25.500, condicionante da proposta comercial fosse alcançada. Essa abordagem pode resultar em uma razoável subestimação dos custos do tratamento com BIC/FTC/TAF, além de uma razoável redução do impacto orçamentário incremental, dada a expressiva diferença entre o custo unitário da proposta comercial e o custo unitário oficial segundo PMVG 18%.

A área técnica do MS coloca como fator que pode favorecer o alcance da quantidade mínima de 25.500 pacientes ao ano a existência de mecanismos que favorecem um sistema de controle da prescrição de ARVs. Destaca-se que atualmente o esquema DRV/r+DTG, reservado segundo PCDT atual para resgate após falha, está sendo utilizado como esquema de primeira linha em alguns casos.

Projeção da população elegível

A AIO alternativa modificou em seu modelo a dinâmica de crescimento da população elegível ao BIC/FTC/TAF ao longo dos próximos anos. Alguns grupos passaram a não crescer mais proporcionalmente ao número total de PVHA em TARV no Brasil, mas segundo uma dinâmica própria (Quadro 16) seguindo, segundo a área técnica, uma tendência observada nos últimos anos (Figura 7 e Figura 8).

Adicionalmente, dada mudança da dinâmica, o custo anual com o tratamento comparador por paciente, fruto de uma média ponderada, também foi atualizado e resultou em valores que variaram em torno do custo anual com o tratamento com o BIC/FTC/TAF por paciente. Isso fez com que em alguns anos o custo com o tratamento comparador superasse o custo com o BIC/FTC/TAF (Quadro 18).

A modificação na dinâmica de crescimento dos grupos específicos de população elegível introduz ao modelo incertezas que podem subestimar o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos.

Acesso à íntegra da proposta comercial

O grupo elaborador deste Relatório reitera, ainda, que não teve acesso à íntegra da proposta comercial feita pela empresa fabricante do medicamento, proposta comercial relatada pela área técnica do MS na Nota Técnica nº 86/2024¹³⁰.

15. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Considerando que não foram identificadas incertezas quanto à eficácia e à efetividade da tecnologia, a discussão durante a 140ª Reunião Ordinária da Conitec concentrou-se no impacto orçamentário da incorporação do BIC/FTC/TAF.

Foi abordada a evolução do orçamento do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, com ênfase nos recursos destinados aos medicamentos utilizados no tratamento do HIV/Aids. Destacou-se que as PVHA já têm acesso ao tratamento garantido no Brasil, motivo pelo qual a incorporação de novas tecnologias deve estar pautada em inovações disruptivas ou em potencial de economia para o sistema de saúde.

Alguns membros do Comitê de Medicamentos comentaram a proposta comercial apresentada pela empresa, destacando a expressiva diferença entre o valor unitário do comprimido de BIC/FTC/TAF com e sem o desconto proposto. Essa variação impacta significativamente os cálculos do impacto orçamentário. Diante da incerteza quanto à quantidade anual de PVHA elegíveis à tecnologia, foi levantada a possibilidade de que o desconto seja escalonado conforme o número de pacientes tratados. Considerou-se importante que a empresa fabricante do BIC/FTC/TAF forneça esclarecimentos adicionais sobre a proposta comercial apresentada pela Coordenação (CGHA).

Ainda diante das incertezas relacionadas ao impacto orçamentário, membros do Comitê solicitaram à CGHA mais informações sobre os fatores que poderiam sustentar a economia estimada pela Coordenação com a incorporação do BIC/FTC/TAF. Em resposta, a Coordenação destacou que há uma demanda tanto de organizações representativas de PVHA quanto de profissionais médicos por alternativas terapêuticas voltadas às PVHA em processo de envelhecimento. Informou também que existe controle da prescrição da TARV e apoio ao uso racional de medicamentos, o que já possibilitou, por exemplo, a migração para a dose fixa combinada de 3TC/DTG em 2024.

16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de junho de 2025, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF) para o tratamento de pessoas vivendo com HIV. Consideraram-se as incertezas relacionadas com a proposta de preço condicionada ao volume e com os cenários apresentados de impacto orçamentário e as expectativas com o retorno e as contribuições da consulta pública.

17.REFERÊNCIAS

1. Mario Stevenson. HIV-1 pathogenesis [Internet]. Nature medicine. 2003 [cited 2024 May 8]. p. 853–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0703-853>
2. 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.
3. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. Clin Dermatol. 2000;18(4):389–99.
4. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(4):809–26.
5. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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.
6. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. Huang MH, editor. Dis Markers. 2022 May 31;2022:1–10.
7. Rappaport J. Perspectives in HIV pathogenesis, treatment, and prevention. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003 Jan;57(1):1–3.
8. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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
9. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). O caminho que põe fim à AIDS - Relatório global UNAIDS [Internet]. 2023. p. 1–16. Available from: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2023/07/JC3082_GAU2023-ExecSumm_v2_embargoed_PT_VF_Revisada-EA.pdf
10. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 8]. p. 1–84. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>
11. Jorge Castejon M, Hernandez Granato CF, De Freitas Oliveira CA. Diagnóstico sorológico da infecção por HIV/aids no Brasil. BEPA Boletim Epidemiológico Paulista. 2022 Oct 18;19:1–39.
12. 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.

13. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(4):249–53.
14. Saúde M sa. PCDT HIV-1 - Módulo 1: Manejo em Adultos [Internet]. 2023 [cited 2024 May 23]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
15. Brasil M da Saúde. 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;l.
16. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF. 2022;
17. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV. PORTARIA SECTICS/MS Nº 75, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023;
18. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica. Brasília - DF; 2021.
19. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection - PubMed. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2025 Jul 10];373(9):795–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192873/>
20. Jespersen NA, Axelsen F, Dollerup J, Nørgaard M, Larsen CS. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. *HIV Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(6):478–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645000/>
21. Coetzee L, Bogler L, De Neve JW, Bärnighausen T, Geldsetzer P, Vollmer S. HIV, antiretroviral therapy and non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: empirical evidence from 44 countries over the period 2000 to 2016. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353831/>
22. Castilho JL, Escuder MM, Veloso V, Gomes JO, Jayathilake K, Ribeiro S, et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697950/>
23. Chang D, Esber A, Dear N, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, et al. Non-communicable diseases in older people living with HIV in four African countries: a cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9:S5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304847/>

24. Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DMC, Landay AL, Albini A, et al. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292210/>
25. Organização Mundial da Saúde (OMS-WHO). Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection [Internet]. 2nd ed. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. World Health Organization; 2016 [cited 2025 Jul 10]. XXXii. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
26. Kanfers S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];3(11):e510–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658869/>
27. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Jul 10];333(7):609–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616604/>
28. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical pharmacology in HIV therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Jul 10];14(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844056/>
29. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2025 Jul 10];33(9):1455–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932951/>
30. Dravid A, Morkar D, Prasad D, Ramapuram JT, Patel KV, Naik KS, et al. A Phase IV Study on Safety, Tolerability and Efficacy of Dolutegravir, Lamivudine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve Adult Indian Patients Living with HIV-1. *Pragmat Obs Res* [Internet]. 2022 Aug [cited 2025 Jul 10];13:75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975180/>
31. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Jul 10]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
32. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1:

- Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2025 Jul 10];71(8):1920–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905383/>
33. Pérez-González A, Suárez-García I, Ocampo A, Poveda E. Two-Drug Regimens for HIV—Current Evidence, Research Gaps and Future Challenges. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 433 [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2025 Jul 10];10(2):433. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/433/htm>
34. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];33(11):1739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180906/>
35. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];35(12):1957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115650/>
36. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duivivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240419/>
37. Kline ER, Bassit L, Hernandez-Santiago BI, Detorio MA, Liang B, Kleinhenz DJ, et al. Long-term exposure to AZT, but not d4T, increases endothelial cell oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jul 10];9(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067249/>
38. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: A cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2025 Jul 10];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078761/>
39. Hennessy F, Prajapati G, Salmon P, Holbrook T, Tadese BK. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Effect on Quality of Life among Persons with HIV in the United States using Real-World Data. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2025 Jul 10];10(Suppl 2):ofad500.1445. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10678216/>
40. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naïve HIV patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jul 10];23(5):351–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648890/>
41. Vidal JE, Santos AMR dos, Peixoto de Miranda ÉJF, Segurado AC. Long-term virologic and immunologic responses on darunavir/ritonavir – containing regimens among highly antiretroviral therapy-experienced patients: 7-year follow-up of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet].

2017 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];21(6):680–1. Available from: <https://www.bjid.org.br/en-long-term-virologic-immunologic-responses-on-articulo-S1413867017305858>

42. Matthews G, Jacoby S, Borok M, Eriobu N, Kaplan R, Kumarasamy N, et al. Dolutegravir plus boosted darunavir versus recommended standard-of-care antiretroviral regimens in people with HIV-1 for whom recommended first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy has failed (D2EFT): an open-label, randomised, phase 3b/4 trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];11(7):e436–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788744/>
43. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];9(6):e381–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460601/>
44. Vidal JE, Song ATW, Matos ML, Bartmann D, Anjos G dos, Miranda érique JP de, et al. High rate of virologic suppression with darunavir/ritonavir plus optimized background therapy among highly antiretroviral-experienced HIV-infected patients: results of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];17(1):41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012002632>
45. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Burkacka EF, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653541/>
46. Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, et al. Mechanism of Darunavir (DRV)’s high genetic barrier to HIV-1 resistance: A key V32I substitution in protease rarely occurs, but once it occurs, it predisposes HIV-1 To develop DRV resistance. *mBio* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511083/>
47. Vidal JE, Freitas AC, Song ATW, Campos S V., Dalben M, Hernandez A V. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Jul 10];15(3):245–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701830>

48. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug–Drug Interactions in HIV Treatment. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];105(6):1362–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739315/>
49. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. Biochem Pharmacol [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858869/>
50. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];50(11):942–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465879/>
51. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. Lancet HIV [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];7(6):e389–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504574/>
52. Garcia-Benayach. Incidence and severity of drug interactions before and after switching an retroviral therapy to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-experienced patients. Antivir Ther. 2021;26(5):255–63.
53. Rossi. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥ 65 years of age. J Int AIDS Soc. 2023;26(e26094).
54. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY®. 2024. p. 1–30.
55. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. Biochem Pharmacol. 2023 Nov;217:115862.
56. PubChem. Bictegravir [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bictegravir>
57. PubChem. Emtricitabine [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emtricitabine>
58. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. Annals of Pharmacotherapy. 2016 Nov 28;50(11):942–52.

59. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Aug 1;63(4):449–55.
60. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979). 2020 Feb 14;367(6479):810–4.
61. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Apr;12(4):1567–90.
62. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
63. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
64. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
65. Gan L, Xie X, Fu Y, Yang X, Ma S, Kong L, et al. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir Plus Lamivudine for Switch Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Real-World Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(11):2581–93.
66. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023;12(24).
67. Mendoza I, Lázaro A, Espinosa A, Sánchez L, Horta AM, Torralba M. Effectiveness, durability and safety of dolutegravir and lamivudine versus bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a real-world cohort of HIV-infected adults. *PLoS One*. 2023;18(9 September):1–14.
68. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, McGrath EJ, Helström E, Liberty A, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):642–51.

69. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101991.
70. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *The Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
71. Camici M, Gagliardini R, Lanini S, Del Duca G, Mondì A, Ottou S, et al. Rapid ART initiation with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(1).
72. Tenorio CH, Sequera S, Vivancos MJ, Vinuesa D, Collado A, Santos IDL, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line treatment in naïve HIV patients in a rapid-initiation model of care: BIC-NOW clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63:107164.
73. Abe K, Imamura J, Sasaki A, Suzuki T, Kamio S, Obara T, et al. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2024 Feb 28;10(1):13.
74. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in People With HIV Who Experienced Proximal Renal Tubulopathy on Tenofovir Disoproxil Fumarate. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021 Oct 1;88(2):214–9.
75. Surial B, Béguelin C, Chave JP, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Brief Report: Switching From TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected Individuals With Renal Dysfunction—A Prospective Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020 Oct 1;85(2):227–32.
76. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):1–8.
77. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381–93.
78. SMC. Análise BIKTARVY SMC [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>

79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Análise Biktarvy CADTH [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567 Biktarvy - CDEC Final Recommendation October 29%2C 2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%202018.pdf)
80. (NICE) NI for H and CE. Análise BIKTARVY NICE [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID010-bictegravir-scope.pdf>
81. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Public Assessment Report for Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir alafenamide [Internet]. 2019. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>
82. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B24&fasesEstudo=2,3,4&situacoesEstudo=2,3,4>
83. Search for: Human Immunodeficiency Virus; HIV, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 2, 3, 4, Interventional studies, Study completion on or after 01/01/2020 | Card Results | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Human%20Immunodeficiency%20Virus;%20HIV&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
84. Clarivate [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
85. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
86. Site under maintenance | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
87. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
88. Homepage | NICE [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
89. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
90. Study Details | Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639311>

91. Study Details | A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896761>
92. Study Details | Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896748>
93. Study Details | A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399551>
94. Study Details | A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542070>
95. Study Details | Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052>
96. Study Details | Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049>
97. Study Details | Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154747>
98. Study Details | Study Using CABENUVA™ for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, Administered in Infusion Centers (IC) or Alternate Sites of Administration (ASA) in the United States (U.S.) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982445>
99. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295772>
100. Study Details | A Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL, MK-8591A) for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (MK-8591A-054) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766501>

101. Study Details | A Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (ART) (MK-8591A-051) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05631093>
102. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233216>
103. Study Details | Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.75 mg) to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability in Treatment-Naïve Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233879>
104. Study Details | Evaluation of Long-Acting Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 in Treatment-experienced Adolescents and Children | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06749054>
105. Study Details | A Study of Teropavimab and Zinlirvimab in Combination With Capsid Inhibitor Lenacapavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729568>
106. Study Details | CAbotégravir LENacapavir DUal Long Acting | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06657885>
107. Study Details | Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052996>
108. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Standard of Care in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630299>
109. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630286>
110. Study Details | Study to Evaluate Safety, Tolerance and Efficacy of ASC22 Combined With ART in Subjects With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05330143>

111. Study Details | A Clinical Trial of STP0404 in Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869643>
112. Study Details | Antiretrovirals Combined With Antibodies for HIV-1 Cure In Africa | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205602>
113. Study Details | Phase II Trial of ART + Dual bNAbs vs. ART + Placebo During Primary HIV-1 Infection-impact on Post-ART Control | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300035>
114. Study Details | A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNAbs). | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319367>
115. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
116. Study Details | A Study to Evaluate the Antiviral Effect, Safety and Tolerability of GSK3810109A in Viremic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871113>
117. Study Details | A Study to Investigate the Virologic Efficacy and Safety of VH3810109 + Cabotegravir Compared to Standard of Care (SOC) in Male and Female Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996471>
118. Study Details | VH4524184 Proof-of-Concept in Treatment-Naïve Adults Living With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06214052>
119. Study Details | CAR-T Cells for HIV Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046>
120. Study Details | Study of EBT-101 in Aviremic HIV-1 Infected Adults on Stable ART | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144386>
121. Study Details | Therapeutic Vaccination in Treated HIV Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606213>
122. Study Details | The Tatelo Plus Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508749>

123. Study Details | TMB-365 and TMB-380 in Suppressed HIV-1 Infected Individuals | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275998>
124. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
125. Study Details | Proof of Concept Treatment Study of Orally Administered VH4004280 or VH4011499 in HIV-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039579>
126. Project information | Doravirine-islatravir for previously untreated HIV-1 infection [TSID12172] | Guidance | NICE.
127. doravirine | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/doravirine>
128. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
129. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. J Clin Med. 2023 Dec 18;12(24):7759.
130. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/AIDS THV e IST, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota técnica Nº 86/2024 - CGAHV/.DATHI/SVSA/MS [Internet]. Brasília; 2024 Apr [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=42615109&infra_...
131. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/379890/ea_medicamento_profissional.pdf/
132. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372.
133. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366.

134. Sharma A, Jin L, Wang X, Wang YT, Stresser DM. Developing an adult stem cell derived microphysiological intestinal system for predicting oral prodrug bioconversion and permeability in humans. *Lab Chip*. 2024 Jan;24(2):339–55.
135. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
136. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
137. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.
138. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023;
139. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
140. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2022.pdf>
141. Silva CM da, Peder LD de, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JJV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil. Blackard J, editor. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203272.
142. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979) [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2025 Aug 7];367(6479):810–4. Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.aay8015](https://doi.org/10.1126/science.aay8015)

APÊNDICES

Apêndice 1 - Patentes

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 01 de julho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: ["bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (HIV-1 infection)"]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112015014714	Compostos carbamoilpiridona policíclicos, composição farmacêutica que os compreende e seu uso farmacêutico	Gilead Sciences, INC. (US)	19/12/2033
BR122015029881	Compostos carbamoilpiridona policíclicos, composição farmacêutica que os compreende e seu uso farmacêutico	Gilead Sciences, INC. (US)	19/12/2033
BR112014003420	Hemifumarato de tenofovir alafenamida. Composição, seus métodos de preparação e uso	Gilead Sciences, INC. (US)	15/08/2032
PI0112646	Pró-fármacos de análogos de nucleotídeo de fosfonato e composições que as compreende	Gilead Sciences, INC. (US)	18/01/2027
BR112016029605	Forma cristalina de (2R, 5S, 13AR) -7,9-DIOXO-10-((2,4,6-TRIFLUOROBENZIL) CARBAMOIL) -2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13A-OCTAHIDRO-2, 5-METANOPIRIDO [1',2': 4,5] PIRAZINO [2,1-B] [1,3] OXAZEPIN-8-OLATO DE SÓDIO, e composição farmacêutica	Gilead Sciences, INC. (US)	19/06/2035
BR122021025861	Uso de (2R, 5S, 13AR) -7,9-DIOXO-10-((2,4,6-TRIFLUOROBENZIL) CARBAMOIL) -2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHIDRO-2,5-METANOPIRIDO [1',2':4,5] PIRAZINO [2,1-B][1,3] OXAZEPIN-8-OLATO DE SÓDIO	Gilead Sciences, INC. (US)	19/06/2035

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou

produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

3. Referências

- CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 19 jul. de 2024.
- EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 19 jul. de 2024.
- INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 19 jul. de 2024.
- LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.
- LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.
- ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.
- WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.
- ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.
- WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

Apêndice 2 – Considerações e Análise de Impacto Orçamentário da Área Técnica do Ministério da Saúde

Os cálculos realizados para a análise de impacto orçamentário apresentada no PTC possuem algumas premissas conceituais que não representam de forma realista as dinâmicas de uso de TARV no SUS, nem os aspectos econômicos mais críticos que subsidiam a proposta de incorporação.

No cálculo apresentado, o custo anual do tratamento comparador foi definido em R\$3.007,14, resultado da média dos custos dos esquemas que seriam substituídos, ponderada pelas suas respectivas populações. Além disso, o modelo utilizado para a projeção do crescimento da população elegível considera que todas as subpopulações cresceriam de forma proporcional ao aumento da população total em TARV, o que mantém o custo anual do tratamento comparador inalterado para todo o período projetado de cinco anos.

Sob essas premissas, considerando o cálculo que utilizou o custo da proposta comercial de R\$3.810,60 por PVHA/ano em uso de BIC/FTC/TAF para todo o período (um cenário mais realista, considerando que a estrutura logística de TARV no SUS permitiria que alcançássemos o limiar da proposta desde o início sem risco), o impacto orçamentário acumulado em cinco anos estimado foi de R\$123.142.446,35 (cenário moderado) a R\$143.969.707,43 (cenário arrojado).

Entretanto, tais cálculos não consideraram alguns conceitos importantes que subsidiam a proposta de incorporação. Primeiro, o custo anual do tratamento comparador foi subestimado pela consideração de algumas indicações clínicas, o que atribuiu um custo anual menor para alguns subgrupos da população elegível, reduzindo a média calculada.

Segundo o modelo utilizado para a projeção de crescimento da população elegível, mantendo as mesmas proporções para todos os subgrupos durante o período, não captura uma dinâmica observada nos últimos anos, cerne do argumento econômico para a incorporação, que é a tendência de crescimento da proporção de uso de DRV/r + DTG em detrimento dos esquemas com ABC ou AZT no cenário de esquemas alternativos de primeira linha. Como o custo de DRV/r + DTG é significativamente mais alto que os demais (inclusive que a proposta comercial de BIC/FTC/TAF), o custo médio dos usuários que necessitam dessas alternativas sem TDF por toxicidade renal e/ou óssea - e não podem utilizar terapia dupla - vem aumentando ao longo do tempo, e a tendência é de que esse aumento continue.

A proposta de incorporação visa não só a oferta de um esquema mais vantajoso para as populações elegíveis, pelos motivos clínicos já expostos, mas também considera que há uma expectativa de economia no médio e longo prazo, pois supõe que em determinado momento, pela expansão do uso de DRV/r + DTG, o custo médio do usuário de alternativas de primeira linha diferentes de terapia dupla será maior que a proposta comercial apresentada para o BIC/FTC/TAF.

Dessa forma, a CGHA/DATHI/SVSA/MS realizou cálculos de impacto orçamentário incorporando ajustes nos dois pontos citados – (1) CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO COMPARADOR; E (2) PROJEÇÕES DE USO DAS ALTERNATIVAS DE

PRIMEIRA LINHA –, mantendo todas as outras premissas estruturantes dos cálculos apresentados no PTC: custo anual de cada esquema, projeções de crescimento da população elegível e os modelos de cenário moderado e arrojado.

Estimativa de impacto a partir de ajuste no custo anual do tratamento comparador

No Quadro 40. Cálculo do custo médio dos antirretrovirais a serem substituídos ponderada pela quantidade de usuários de cada esquema., para as populações de PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia e PVHA iniciando tratamento com idade ≥ 50 anos foi considerado o custo anual de R\$1.934,50. Tal custo corresponde ao custo anual da PVHA em uso de 3TC/DTG apresentado no Quadro 39. Custos dos esquemas antirretrovirais a serem substituídos pelo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida”).

Contudo, considerando as recomendações do PCDT de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos e as justificativas colocadas na proposta de incorporação, ressalta-se que tais populações não têm indicação de uso de 3TC/DTG, e a utilização do custo deste esquema no cálculo resulta numa subestimação do custo anual do tratamento comparador.

No caso das PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia, como elas deixam de apresentar os critérios necessários para a manutenção da terapia dupla, mas necessitam de alternativas sem TDF, as opções disponíveis atualmente no elenco de ARV são justamente os esquemas AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG. Dessa forma, uma forma mais realista de representar o custo anual desses usuários poderia ser pelo cálculo da média do custo anual desses três esquemas, ponderada pela proporção de uso de cada um nessa população.

Se utilizadas as proporções apenas entre esses três esquemas (a proporção de cada um em relação à soma dos três) na própria população elegível considerada para os cálculos do PTC, seria possível estimar o custo anual para esse subgrupo de forma mais ajustada às indicações clínicas. Como os três esquemas nesse cenário são possíveis, tal cálculo consideraria que esses usuários de TD com baixa viremia têm possibilidade de migrar para cada um dos três esquemas de acordo com a proporção de uso de cada um deles atualmente.

Quadro 11. Proposta de ajuste no custo anual de usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia

	População	Proporção	Custo anual por pessoa
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346	34,08%	R\$ 2.518,50
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146	16,89%	R\$ 3.445,60
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130	49,03%	R\$ 5.690,35

Custo ajustado para PVHA usuárias de TD que mantêm baixa viremia
(média dos custos ponderada pelas proporções dos esquemas para os quais elas migrariam)

R\$ 4.230,22

No caso das PVHA iniciando tratamento com 50 anos ou mais, ressalta-se que a estratégia de terapia dupla não é recomendada atualmente no Brasil para início de tratamento. Pelos critérios de uso da terapia dupla, a PVHA necessita

de, no mínimo, 12 meses de uso regular de TARV para migrar para tal estratégia. Um cálculo mais adequado do custo anual desses usuários poderia ser pela média dos custos dos esquemas utilizados para início de tratamento nessa faixa etária, ponderada pela proporção real de cada um deles no SUS.

Quadro 12. Proposta de ajuste no custo anual de usuários iniciando TARV com 50 anos ou mais (proporções reais observadas de janeiro a maio de 2025)

Esquema antirretroviral	Proporção	Custo anual por pessoa
TDF/3TC + DTG	96,51%	R\$ 2.445,50
AZT/3TC + DTG	0,63%	R\$ 2.518,50
ABC + 3TC + DTG	0,79%	R\$ 3.445,60
DRV/r + DTG	2,08%	R\$ 5.690,35
Custo ajustado para início de tratamento em PVHA com idade 50+ (média dos custos ponderada pelas proporções de uso de cada esquema para início nessa faixa etária)		R\$ 2.521,17

Realizando o mesmo cálculo do Quadro 40 do Anexo 3 com esses dois valores ajustados, tem-se um custo anual do tratamento comparador de R\$3.743,66.

Quadro 13. Proposta de ajuste no custo anual do tratamento comparador

Média dos custos anuais dos esquemas atuais ponderada pela quantidade de indivíduos em uso das combinações		
Subpopulação	Quantidade	Custo anual
Subpopulação para substituição do esquema		
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346	R\$ 2.518,50
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146	R\$ 3.445,60
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130	R\$ 5.690,35
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	11.250	R\$ 4.230,22
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.300	R\$ 2.945,55
Subpopulação para início de tratamento		
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800	R\$ 2.521,17
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900	R\$ 2.945,55
Total	42.872	-
Média ponderada		R\$ 3.743,66

Se utilizado esse custo anual ajustado do comparador para o cálculo das estimativas de impacto orçamentário em cinco anos, considerando a proposta comercial de R\$3.810,60 para o BIC/FTC/TAF durante todo o período, tanto no cenário moderado quanto no arrojado há uma redução significativa do impacto acumulado estimado.

Quadro 14. Resultado da AIO no cenário moderado com ajuste no custo anual do tratamento comparador

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário moderado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	165.799.355,88	177.116.449,74	188.426.056,28	199.739.406,47	211.063.987,66	942.145.256,04
Cenário moderado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	167.137.149,93	178.779.025,94	190.451.291,24	202.150.068,32	213.886.788,97	952.404.324,40
Custo com BIC/FTC/TAF	75.945.258,00	94.647.682,80	115.080.120,00	137.234.948,40	161.123.599,80	584.031.609,00
Custo com os tratamentos atuais	91.191.891,93	84.131.343,14	75.371.171,24	64.915.119,92	52.763.189,17	368.372.715,40
Impacto orçamentário incremental	1.337.794,05	1.662.576,19	2.025.234,97	2.410.661,85	2.822.801,31	10.259.068,37

Quadro 15. Resultado da AIO no cenário arrojado com ajuste no custo anual do tratamento comparador

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário arrojado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	165.799.355,88	177.116.449,74	188.426.056,28	199.739.406,47	211.063.987,66	942.145.256,04
Cenário arrojado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	167.281.604,34	179.012.774,03	190.788.184,15	202.600.280,43	214.456.617,13	954.139.460,08
Custo com BIC/FTC/TAF	84.381.926,40	108.167.691,60	134.258.869,80	162.651.650,40	193.349.844,00	682.809.982,20
Custo com os tratamentos atuais	82.899.677,94	70.845.082,43	56.529.314,35	39.948.630,03	21.106.773,13	271.329.477,88
Impacto orçamentário incremental	1.482.248,46	1.896.324,29	2.362.127,87	2.860.873,95	3.392.629,47	11.994.204,05

Estimativa de impacto a partir de ajuste nas projeções de uso das alternativas de primeira linha

Para a realização dos cálculos da AIO foi adotada a premissa de que o crescimento da população elegível no período 2026-2030 seria proporcional ao aumento estimado da população total em TARV para esse período, mantendo igualmente as mesmas proporções de todas as subpopulações de indicações clínicas. Essa metodologia resulta num custo anual do tratamento comparador estável ao longo dos anos.

Entretanto, tal modelo não traduz a tendência observada no SUS (causada pela defasagem na oferta de ITRN adequados como alternativas ao TDF) de emergência do esquema DRV/r+DTG como principal escolha de esquema alternativo de primeira linha sem TDF para usuários que não podem fazer a migração para a terapia dupla, em detrimento de AZT/3TC+DTG e ABC+3TC+DTG. Esse padrão é observado tanto no contexto do início de tratamento quanto na troca após o início de tratamento em caso de eventos adversos (troca não motivada por falha virológica).

Figura 7. Taxa anual de inícios de tratamento com AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG, por mil inícios de tratamento na população

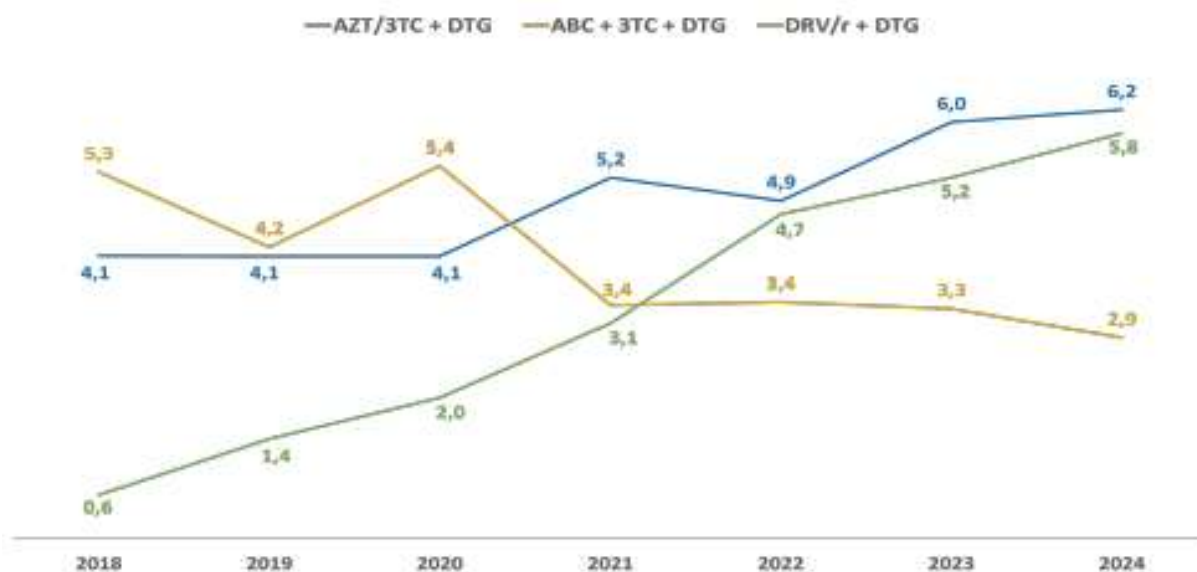
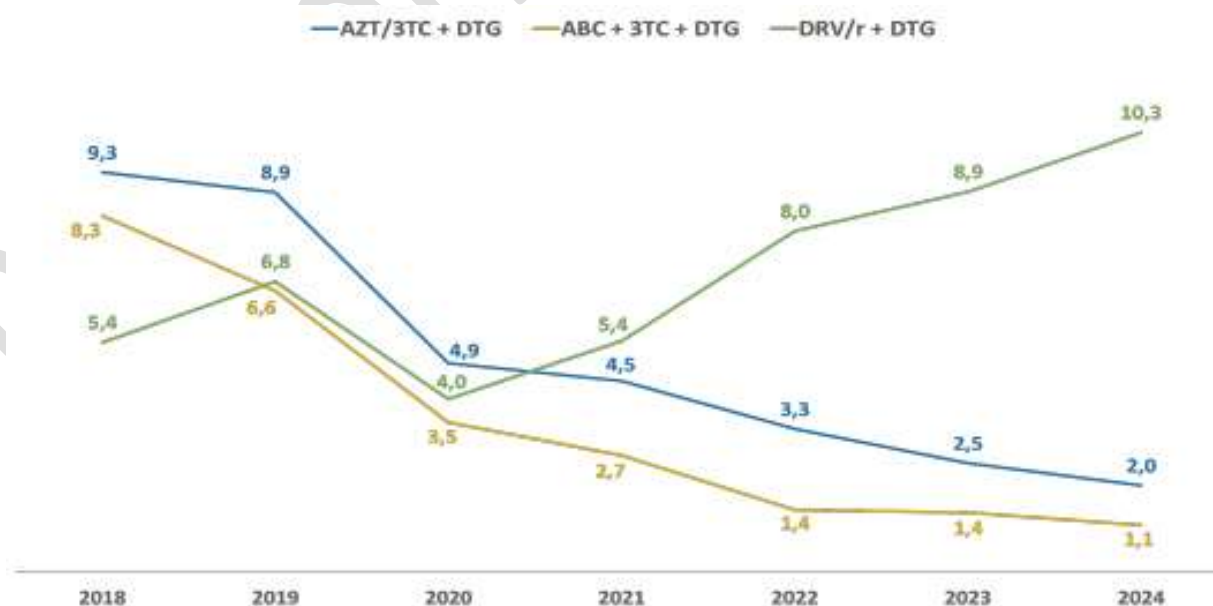


Figura 8. Taxa anual de trocas não motivadas por falha para AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG, por mil PVHA em 1a linha no ano anterior



A incorporação dessa premissa de tendências divergentes dos esquemas alternativos nos cálculos é importante para a análise do impacto orçamentário pois traduz uma dinâmica real com repercussões profundas para o orçamento. O esquema DRV/r+DTG apresenta custo bastante elevado, e sua utilização em proporções cada vez maiores no contexto de PVHA sem falha virológica não só resulta numa forte tendência de crescimento no custo médio desses usuários, mas reforça a percepção de que nosso elenco de ARV para tais usuários está defasado atualmente.

Dessa forma, ressalta-se a necessidade de uma estimativa de impacto acumulado em cinco anos que adote um custo anual do tratamento comparador crescente ao longo do período. Uma alternativa para simular essa tendência de forma mais ajustada às dinâmicas observadas no SUS, mantendo todas as outras premissas do cálculo já realizado, poderia ser pelo ajuste do incremento anual projetado apenas para os usuários de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG, de modo que as proporções entre eles não se mantivessem estáveis ao longo do período, e sim que considerassem a tendência de aumento da proporção de DRV/r+DTG em relação aos outros dois. Com isso, seria possível calcular o custo anual do tratamento comparador para cada ano, utilizando o mesmo método de média ponderada para o cálculo (com os ajustes já citados relacionados às indicações clínicas para usuários de terapia dupla que mantém baixa viremia e PVHA iniciando TARV com 50 anos ou mais).

De acordo com os dados extraídos do Siclom, em 2024 foi observado que, entre os usuários que trocaram o esquema terapêutico sem falha virológica na primeira linha, 76,79% migraram para DRV/r+DTG, 15,06% migraram para AZT/3TC+DTG e 8,15% para ABC+3TC+DTG. Caso mantivéssemos os mesmos incrementos estimados no Quadro 38 do Anexo 3 (“Projeção da população elegível durante o horizonte temporal”) para essas três populações somadas, mas distribuindo tais incrementos de acordo com as proporções observadas em 2024, o que produziria uma mudança gradual nas proporções dos três esquemas e resultaria num custo médio variável para cada ano.

Tal modelo manteria a mesma população elegível total estimada para cada ano da análise, o que permite a comparação das diferentes estimativas de impacto acumulado, alterando de forma gradativa apenas as proporções especificamente de usuários de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG. Tais proporções, por sua vez, podem ser usadas para o cálculo do custo anual do tratamento comparador para cada ano.

Quadro 16. Proposta de ajuste na projeção das populações de usuários de alternativas de primeira linha sem TDF diferentes de terapia dupla

	2025	2026		2027		2028		2029		2030	
		Projeção	Ajuste	Projeção	Ajuste	Projeção	Ajuste	Projeção	Ajuste	Projeção	Ajuste
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346	6.625	6.469	6.905	6.592	7.184	6.715	7.464	6.838	7.744	6.962
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146	3.285	3.213	3.423	3.280	3.562	3.347	3.700	3.414	3.839	3.481
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130	9.532	9.760	9.934	10.390	10.336	11.020	10.738	11.650	11.141	12.281

De forma mais específica, tal ajuste resultaria num custo médio variável para as PVHA usuários de terapia dupla que mantém baixa viremia, considerando as premissas e ajustes já explicados anteriormente a respeito do custo médio de tratamento dessas pessoas.

Quadro 17. Variação do custo médios dos usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia com a projeção ajustada

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	34,08%	33,27%	32,53%	31,85%	31,22%	30,64%
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	16,89%	16,53%	16,19%	15,88%	15,59%	15,32%
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	49,03%	50,20%	51,28%	52,27%	53,19%	54,04%
Custo médio de usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia	R\$ 4.230,22	R\$ 4.264,00	R\$ 4.295,05	R\$ 4.323,68	R\$ 4.350,17	R\$ 4.374,72

Aplicando tais valores ajustados para o método de cálculo do custo anual comparador, podemos estimar esse custo para cada ano, reproduzindo a tendência de aumento observada no SUS.

Quadro 18. Variação do custo médios dos usuários de terapia dupla que mantêm baixa viremia com a projeção ajustada

Média dos custos anuais dos esquemas ponderada pela quantidade projetada de indivíduos em uso de cada esquema	2026	2027	2028	2029	2030
Grupos para substituição do esquema					
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.469	6.592	6.715	6.838	6.962
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.213	3.280	3.347	3.414	3.481
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.760	10.390	11.020	11.650	12.281
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	11.745	12.241	12.736	13.232	13.728
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.401	2.503	2.604	2.705	2.807
Grupos para início de tratamento					
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800	9.800	9.800	9.800	9.800
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900	900	900	900	900
MÉDIA PONDERADA DOS CUSTOS	R\$ 3.780,08	R\$ 3.814,23	R\$ 3.846,33	R\$ 3.876,57	R\$ 3.905,08

Por fim, aplicando esse custo anual comparador crescente nas estimativas de impacto acumulado, tanto para o cenário moderado quanto o arrojado, há a perspectiva de economia no período 2026-2030.

Quadro 19. Resultado da AIO no cenário moderado com custo anual do tratamento comparador ajustado a partir das tendências divergentes de uso de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG

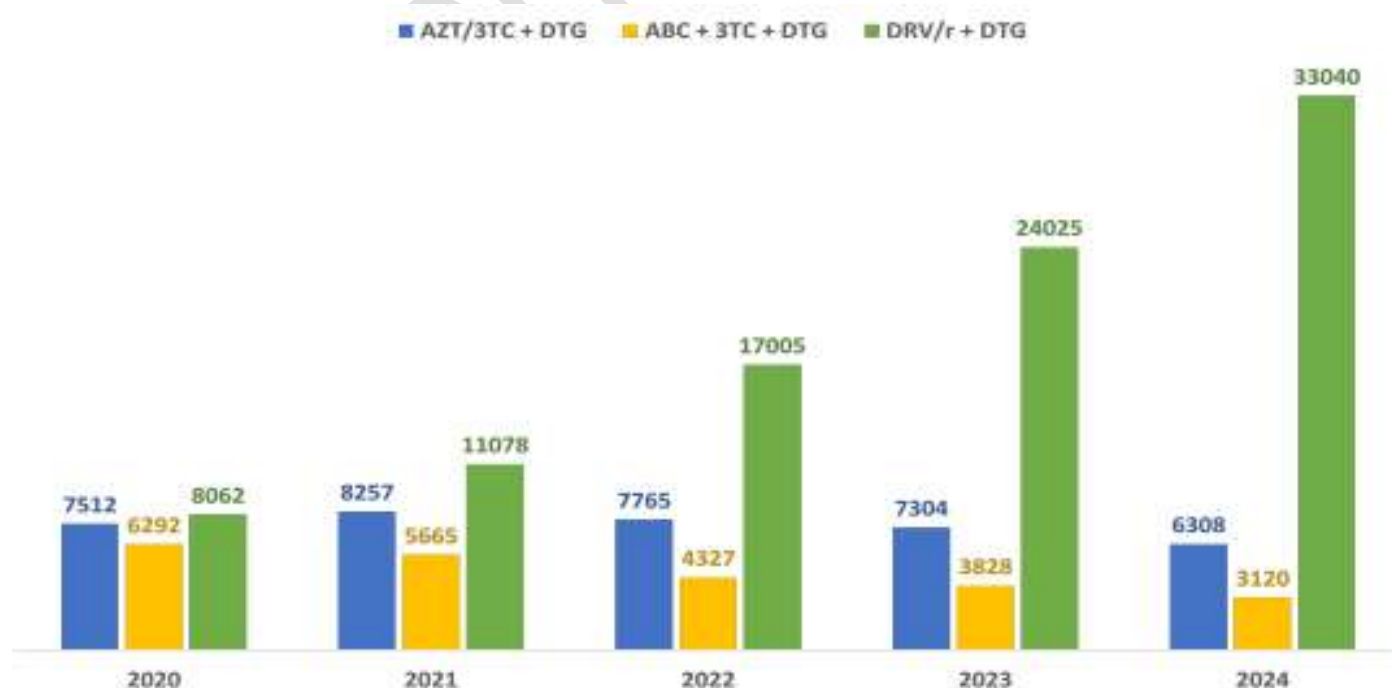
Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário moderado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	167.412.097,65	180.454.918,58	193.593.560,57	206.830.611,71	220.164.468,66	968.455.657,16
Cenário moderado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	168.024.179,75	180.364.818,04	192.518.313,49	204.454.703,38	216.161.788,15	961.523.802,82
Custo com BIC/FTC/TAF	75.945.258,00	94.647.682,80	115.080.120,00	137.234.948,40	161.123.599,80	584.031.609,00
Custo com os tratamentos atuais	92.078.921,75	85.717.135,24	77.438.193,49	67.219.754,98	55.038.188,35	377.492.193,82
Impacto orçamentário incremental	612.082,11	-90.100,54	-1.075.247,08	-2.375.908,33	-4.002.680,50	-6.931.854,35

Quadro 20. Resultado da AIO no cenário arrojado com custo anual do tratamento comparador ajustado a partir das tendências divergentes de uso de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário arrojado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	167.412.097,65	180.454.918,58	193.593.560,57	206.830.611,71	220.164.468,66	968.455.657,16
Cenário arrojado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	168.087.975,22	180.348.133,34	192.338.476,50	204.018.548,06	215.366.681,37	960.159.814,50
Custo com BIC/FTC/TAF	84.381.926,40	108.167.691,60	134.258.869,80	162.651.650,40	193.349.844,00	682.809.982,20
Custo com os tratamentos atuais	83.706.048,82	72.180.441,74	58.079.606,70	41.366.897,66	22.016.837,37	277.349.832,30
Impacto orçamentário incremental	675.877,58	-106.785,24	-1.255.084,07	-2.812.063,66	-4.797.787,28	-8.295.842,67

Ressalta-se que mesmo esse modelo de cálculo (que ainda mantém o crescimento de todas as subpopulações elegíveis) ainda pode ser considerado conservador em relação ao que se observa no SUS nos últimos anos, onde o número absoluto de usuários dos esquemas AZT/3TC+DTG e ABC+3TC+DTG na realidade reduz a cada ano, enquanto DRV/r+DTG aumenta de forma significativa (também motivado pelas suas indicações para falha virológica).

Figura 9. Número absoluto de usuários de AZT/3TC+DTG, ABC+3TC+DTG e DRV/r+DTG por ano (incluindo resgates)



Apêndice 3 – Motivo de exclusão dos estudos selecionados após leitura completa

Quadro 21. Motivo de exclusão dos estudos selecionados após leitura completa

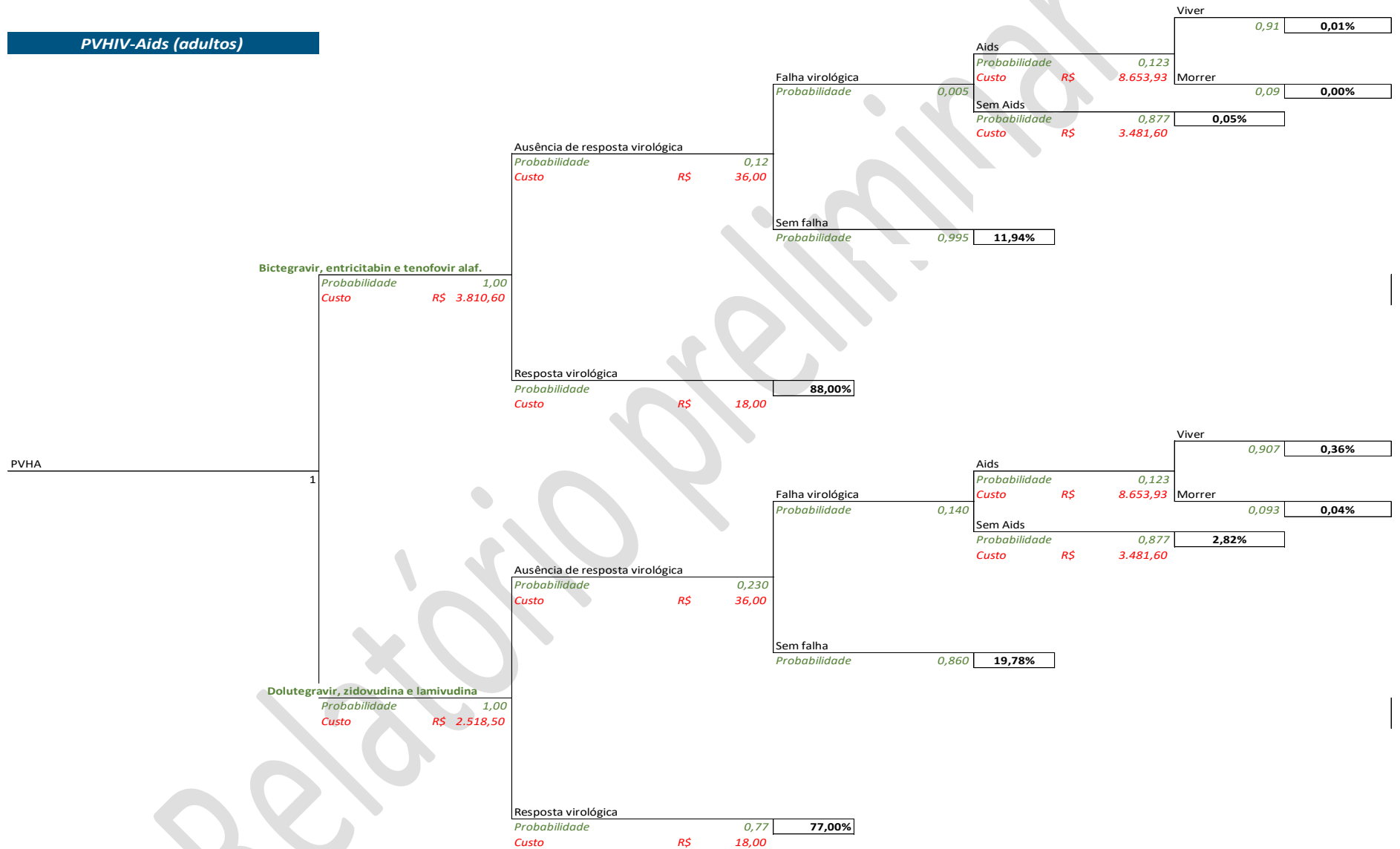
N	Autor, ano	Título	Parecer
1	Avihingsanon, A., 2023	Efficacy and safety of switching to bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed Asian adults living with HIV: A pooled analysis from three international phase III randomized trials	Comparador incorreto
2	Kityo, C. 2018	Switching to bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in women	Comparador incorreto
3	Daar, 2018	Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial	Comparador incorreto
4	Sax et al. 2017	Coformulated bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial	Comparador incorreto
5	Stellbrink et al. 2019	Co-formulated bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial	Comparador incorreto
6	Rolle CP, 2021	Real-world efficacy and safety of switching to bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older people living with HIV	Delineamento incorreto
7	d'Arminio Monforte, A. 2024	Long-term outcomes of bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line therapy and as switch strategy in virologically suppressed persons with HIV: data from the ICONA cohort	Delineamento incorreto
8	Esser, S. 2024	Twelve-month effectiveness and safety of bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in people with HIV: Real-world insights from BICStaR cohorts	Delineamento incorreto
9	Troya, J. 2024	Real-life data of immune recovery using bicittegravir/emtricitabine/ tenofovir alafenamide in virologically suppressed people living with HIV. Results at 48-96 weeks of RETROBIC Study	Delineamento incorreto
10	Torralba, M. 2024	Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Multicentre Cohort: Real-Life Experience From Spain	Delineamento incorreto
11	Xiao, J. 2023	Reasons, safety and efficacy analysis for conversion of HAART to TAF/FTC/BIC among HIV-infected patients	Delineamento incorreto
12	Gidari, A. 2023	Bicittegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine: A Real-Life Experience in People Living with HIV (PLWH)	Delineamento incorreto
13	Trakilovic, A. 2023	Self-reported neuropsychiatric adverse reactions in people receiving bicittegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide	Delineamento incorreto
14	Kong, L. 2023	Clinical efficacy, safety, and subjective experience based on ePRO in HIV-infected individuals administered Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in southwest China	Delineamento incorreto
15	Squillace, N. 2023	Real-life safety of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide/Bicittegravir	Delineamento incorreto
16	Micajin, R. 2022	Impact of preexisting nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor resistance on the effectiveness of bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment experience patients	Delineamento incorreto
17	Ambrosioni, J. 2022	Real-life experience with bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre	Delineamento incorreto
18	Lazzaro, A. 2022	Switching to a Bicittegravir Single Tablet Regimen in Elderly People Living with HIV-1: Data Analysis from the BICTEL Cohort	Delineamento incorreto
19	Chang, H.-M. 2021	Outcomes after switching to BIC/FTC/TAF in patients with virological failure to protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A real-world cohort study	Delineamento incorreto
20	Gaur et al., 2021	Fixed-dose combination bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial	Delineamento incorreto ^c
21	Camici et al., 2024	Rapid ART initiation with bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study)	Delineamento incorreto ^c

22	Tenorio et al., 2024	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line treatment in naïve HIV patients in a rapid-initiation model of care: BIC-NOW clinical trial	Delineamento incorreto ^c
23	Sax et al., 2023	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials	Delineamento incorreto ^c
24	Penner, J. 2023	High rates of kidney impairment among older people (>60 years) living with HIV on first-line antiretroviral therapy at screening for a clinical trial in Kenya	Delineamento incorreto
25	Canetti, D., 2023	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Treatment: Efficacy and Tolerability in Clinical Practice	Desfecho incorreto
26	Shi, Y., 2023	A retrospective observation of virologically suppressed people living with HIV by comparing switching to BIC/TAF/FTC with initial use BIC/TAF/FTC	Delineamento incorreto
27	Chen, L.-Y. 2023	Patient-reported outcomes among virally suppressed people living with HIV after switching to Co-formulated bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide	Desfecho incorreto
28	Penner, J. 2023	High rates of kidney impairment among older people (>60 years) living with HIV on first-line antiretroviral therapy at screening for a clinical trial in Kenya	Desfecho incorreto
29	Perez-Valero, I., 2023	Real-world discontinuations due to neuropsychiatric symptoms in people living with HIV treated with second-generation integrase inhibitors: a systematic review	Foram priorizados os estudos pivotais
30	Orkin, C. 2021	Efficacy and Safety of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Females Living With HIV: An Integrated Analysis of 5 Trials	Foram priorizados os estudos pivotais
31	Chen, I.-W. 2021	Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Coformulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Among People Living with HIV	Foram priorizados os estudos pivotais
32	Gutierrez-Lorenzo, M., 2021	Effectiveness, safety, and economic impact of the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimen in real clinical practice cohort of hiv-1 infected adult patients	Idioma
33	Hagins, D., 2021	Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Black Americans with HIV-1: A Randomized Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study	População incorreta
34	Maggiolo, F. 2022	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: Results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people >65 years of age	População incorreta ^a
35	Maggiolo, F., 2021	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People with HIV Aged > 65 Years: Week 48 Results of a Phase 3b, Open-Label Trial	População incorreta ^a
36	Nasreddine, R. 2023	Efficacy, durability, and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide for the treatment of HIV in a real-world setting in Belgium	População incorreta ^b
37	Havens, J.P. 2023	Effectiveness and Safety of Bictegravir/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide in Patients with HIV-1 Infection and Ongoing Substance Use Disorder: The BASE Study	População incorreta ^d
38	Gan, L. 2024	Efficacy and safety of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate for adult patients with human immunodeficiency virus-1 in China: a retrospective real-world cohort study	Sem acesso
39	Johnson, M., 2019	Hepatic safety of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF)	Tipo de estudo incorreto

- a. População >65 anos, com experiência prévia à TARV sem evidências de dano renal ou ósseo;
- b. Pacientes resistentes ao tenofovir;
- c. Ensaio clínico não randomizado sem braço comparador;
- d. Pacientes com experiência à TARV sem supressão virológica.

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 4 – Modelo de Árvore de Decisão – Análise de Custo-Efetividade



ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

**Bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg
para o tratamento de pessoas vivendo com HIV**

Junho de 2025

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do medicamento bicitgravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) para o tratamento de pessoas (adultos e crianças) vivendo com HIV/Aids no Sistema Único de Saúde (SUS) demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFGM), em parceria com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do bicitgravir/entricitabina/tenofovir alafenamida, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O medicamento bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), incluindo adultos e crianças com dano renal ou ósseo, em comparação às TARVs dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/zidovudina/lamivudina, dolutegravir/darunavir/ritonavir e dolutegravir/lamivudina atualmente disponíveis no SUS?

População-alvo: Pessoas vivendo com HIV-1/ Aids (PVHA) crianças, com idade igual ou superior a 6 anos e peso corporal de pelo menos 25kg, e adultos sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase (INI), emtricitabina (FTC) ou tenofovir. A tecnologia poderá ser usada por PVHA em início de tratamento ou em substituição a esquemas nas situações em que há evidências de toxicidade relacionada ao TDF, como nos casos de pessoas com dano renal ou ósseo, idade acima de 50 anos e PVHA coinfectadas com o vírus do HIV e hepatite B e em uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF).

Tecnologia: bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg

Comparadores: Terapias antiretrovirais disponíveis no SUS para PVHA, incluindo adultos e crianças (com pelo menos 6 anos de idade) com dano renal ou ósseo.

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, Cochrane e EMBASE. A busca inicial resultou em 669 publicações, das quais 48 foram excluídas por duplicatas, restando 621 para triagem de títulos e resumos. Após a leitura completa, chegou-se ao resultado de seis estudos. Os desfechos avaliados conforme pergunta PICO foram resposta virológica, mudança na contagem de RNA-HIV-1 e T-CD4+ em relação à linha de base, falha virológica, qualidade de vida, eventos adversos graves e mortalidade.

Síntese das evidências: Os estudos demonstraram que o medicamento BIC/FTC/TAF demonstra ser eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de PVHA. A resposta virológica foi o desfecho principal para avaliação desta população. Em geral, a taxa de resposta virológica entre os estudos analisados foi superior a 90,0%, indicando não inferioridade em relação aos comparadores DTG/3TC e DTG/ABC/3TC. A redução da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base, demonstrou que o grupo em uso do BIC/FTC/TAF apresentou redução na contagem sérica de RNA-HIV em relação à linha de base. A mudança média na contagem de células T-CD4+ foi evidenciada por todos os estudos avaliados. As evidências adicionais demonstraram que na população pediátrica foi observada resposta virológica de 100% em 24 semanas e 98% em 48 semanas de tratamento. Em 240 semanas de acompanhamento da população adulta em uso de BIC/FTC/TAF, Sax et al. (2023) reportaram uma taxa de resposta virológica de 98,6%. Camici et al. (2024) e Tenório et al. (2024) também observaram altas taxas de resposta virológica em adultos, com 90% e 84,1% dos participantes, respectivamente. Acerca dos desfechos de segurança, foram relatados poucos eventos adversos graves nesta população. Os principais eventos adversos foram psiquiátricos e levaram à descontinuação terapêutica. Não foram identificados óbitos associados ao uso do medicamento ou na população em estudo. A ocorrência de Aids entre os participantes com falha também não foi mencionada.

Qualidade da evidência (GRADE):

48 semanas – Desfechos avaliados em ensaios clínicos randomizados

Resposta virológica	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação da contagem de RNA-HIV-1	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Variação da contagem de T-CD4+	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

96 semanas – Desfechos avaliados em ensaios clínicos randomizados

Resposta virológica	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação da contagem de RNA-HIV-1	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação da contagem de T-CD4+	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

48 semanas – Desfechos avaliados em estudos observacionais

Resposta virológica	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Variação da contagem de T-CD4+	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Falha virológica	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa

CONTEXTO

Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento BIC/FTC/TAF para o tratamento de pessoas (adultos e crianças) vivendo com HIV/Aids no SUS.

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 86/2024-CGAHV/DATHI/SVSA/MS, constante no processo 25000.037936/2024-01.

INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

O medicamento BIC/FTC/TAF é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), incluindo adultos e crianças com dano renal ou ósseo, em comparação às TARVs atualmente disponíveis no SUS?

Tabela 33. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e peso corporal de pelo menos 25 kg, vivendo com HIV/Aids (PVHA) sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir
Intervenção (tecnologia)	Bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg
Comparador	TARVs disponíveis no SUS para PVHA com dano renal ou ósseo (adultos e crianças >6 anos): <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir, lamivudina e abacavir• Dolutegravir, lamivudina e zidovudina• Darunavir, ritonavir e dolutegravir• Dolutegravir e lamivudina
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e efetividade: <ul style="list-style-type: none">– Resposta virológica;– Falha virológica;– Variação de carga viral;– Variação da contagem de linfócitos T-CD4;– Qualidade de vida; Segurança: <ul style="list-style-type: none">– Frequência de eventos adversos graves (cardíacos, hepáticos, neurológicos);– Morte.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, coortes com braço comparador e revisões sistemáticas

Fonte: Elaboração própria.

Pergunta: O medicamento bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), incluindo adultos e crianças com dano renal ou

ósseo, em comparação às TARVs dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/zidovudina/lamivudina, dolutegravir/darunavir/ritonavir e dolutegravir/lamivudina atualmente disponíveis no SUS?

População

PVHA adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e peso corporal de pelo menos 25kg, com ou sem experiência com a TARV, e sem evidências, presentes ou passadas, de resistência aos medicamentos entricitabina ou tenofovir.

Detalhamento acerca da população elegível:

- PVHA em início de tratamento independente da fase clínica e status imunológico – esquema alternativo para início de tratamento em PVHA recém diagnosticadas, com idade igual ou superior a 50 anos que apresentam evidências de doença renal ou óssea e contraindicação ao uso de tenofovir;
- Substituição de tratamento para PVHA que estão em tratamento e supressão viral (< 50 cópias RNA-HIV-1) independente da fase clínica ou status imunológico – PVHA > 50 anos que não preenchem os critérios para a terapia dupla com lamivudina/dolutegravir; crianças vivendo com HIV ou Aids e idade \geq 6 anos e peso \geq 25kg com osteoporose ou osteopenia e que não preenchem os critérios para simplificação para terapia contendo lamivudina associada ao dolutegravir;
- PVHA coinfectadas com HIV e hepatite B sem falha prévia ao tenofovir, entricitabina ou lamivudina.

Intervenção

BIC/FTC/TAF para o tratamento de PVHA.

Comparador

Como comparadores desejáveis, foram considerados as TARV disponível no SUS para PVHA, incluindo adultos e crianças (com pelo menos 6 anos de idade) com dano renal ou ósseo:

- Dolutegravir, lamivudina e abacavir;
- Dolutegravir, lamivudina e zidovudina;
- Darunavir, ritonavir e dolutegravir;
- Dolutegravir e lamivudina;

Desfechos

Maior relevância:

- Resposta virológica: carga viral plasmática de RNA-HIV-1 < 50 cópias/mL;
- Falha virológica: resultado confirmado de carga viral superior a 200 cópias/mL;

- Variação de carga viral: variação da carga viral considerando a linha de base e após o respectivo tratamento;
- Variação da contagem de linfócitos T-CD4+: variação da contagem de linfócitos T-CD4+ considerando a linha de base e após o respectivo tratamento;
- Mortalidade: óbito associado à condição em tratamento.
- Eventos adversos graves: classificado como qualquer ocorrência médica indesejável que resulte em morte, ameaça à vida, requer hospitalização, resulte em incapacidade persistente ou significativa e efeitos clinicamente importantes¹³¹.

Menor relevância:

- Qualidade de vida: por meio da ferramenta EQ-5D ou similares.

Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis os estudos que avaliaram o uso do bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida no tratamento de PVHA. Para inclusão, foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) com grupo comparador, estudos observacionais com delineamento de coorte com braço comparador e revisões sistemáticas. Não foram aplicadas restrições quanto à data de publicação, fase do ensaio clínico, número mínimo de participantes ou tempo de acompanhamento.

BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 03 de maio de 2024. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PubMed), EMBASE e Cochrane Library. O Quadro 22 **Erro! Autoreferência de indicador não válida. Erro! Fonte de referência não encontrada.** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 22. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	("bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide, drug combination"[All Fields] OR Biktarvy[Text Word]) OR (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide, drug combination [Supplementary Concept])	37
Embase	#3. #1 AND #2 #2. 'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus'	631

	#1. 'bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide'/exp OR 'bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide'		
Cochrane	#1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	1
	#2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	
	#3	bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide	
	#4	Biktarvy	
	#5	#1 OR #2	
	#6	#3 OR #4	
	#7	#5 AND #6	
Total			669

Fonte: Elaboração própria.

NOTA: Tendo em vista o número de publicações retornadas na busca estratégica na plataforma MedLine (PubMed), optou-se por não incluir a população nos termos referentes à busca, para possibilitar um alcance maior de resultados.

Critérios de elegibilidade

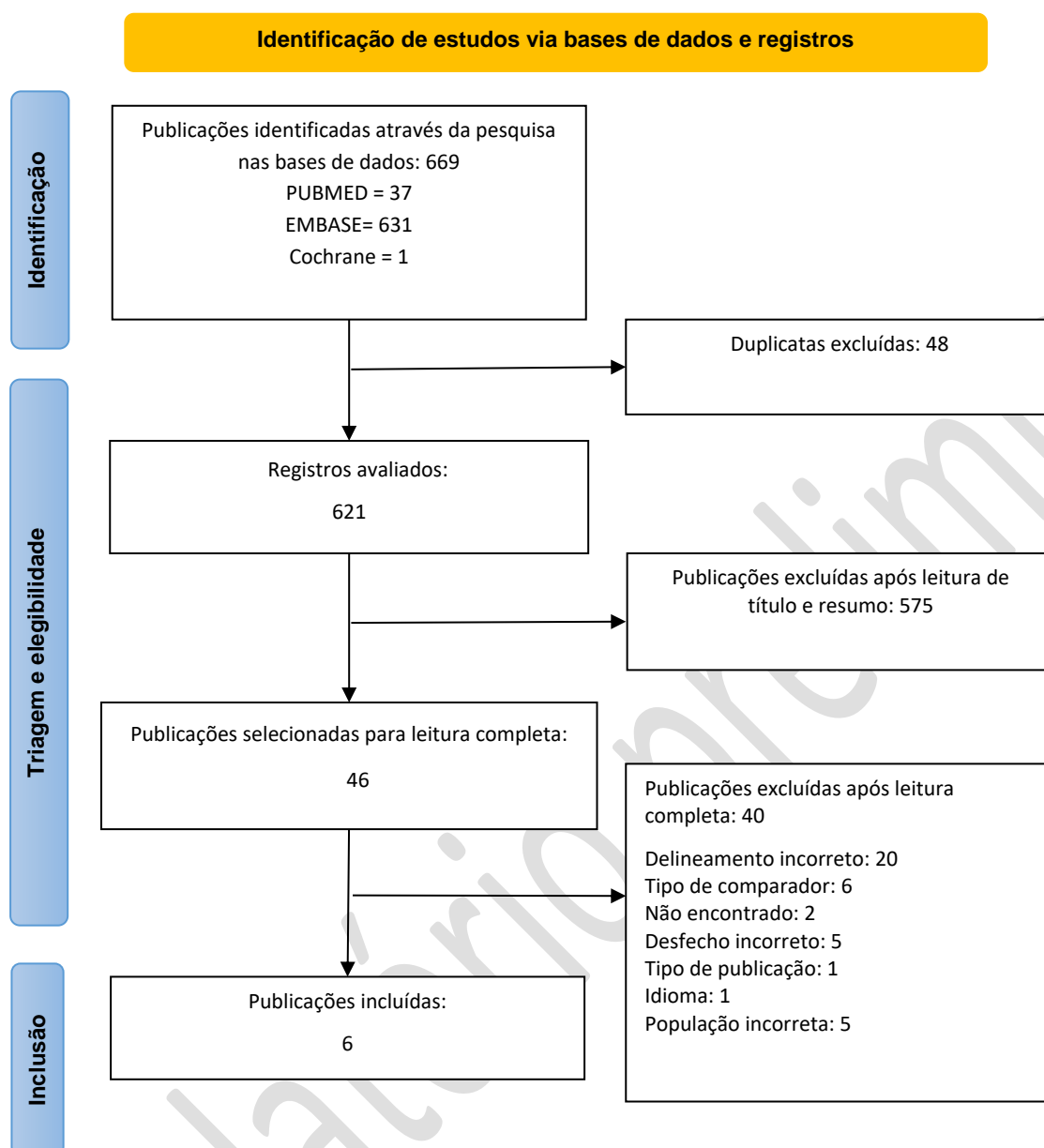
Foi estabelecida restrição quanto ao idioma, priorizando a língua inglesa. Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a pergunta PICO devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Após a leitura completa dos estudos elegíveis (46), foram incluídos dois ECR, um estudo com análises exploratórias em 96 semanas e três estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva.

Os motivos de exclusão dos estudos selecionados estão contemplados no **Apêndice 3**.

A **Figura 10. Fluxograma da seleção dos estudos**. Figura 10 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

Figura 10. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Adaptado de Page et al., (2021)¹³²

Caracterização dos estudos selecionados

Ao todo, foram incluídos seis estudos, dos quais três são ensaios clínicos randomizados, um estudo de extensão em 96 semanas do pivotal e três estudos observacionais.

Abaixo, no Quadro 23 são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 23. Característica dos estudos selecionados

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	População bictegravir/entrictabina/tenofovir alafenamida	População	População TARV comparadora	Tempo de acompanhamento	Desfecho de interesse
Gallant et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, fase III (pivotal)	Bélgica, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos e Canadá	314	- Pacientes sem histórico de tratamento ARV; - Sem lesão renal, óssea ou hepatite; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): comparador 32,0 (18,0 a 68,0) / intervenção 31,0 (18,0 a 68,0) - Sexo: masculino 90%	315 Dolutegravir, lamivudina e abacavir	48 semanas	- Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Segurança.
Molina et al., 2018	Ensaio clínico randomizado, fase III	Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos da América	282	- Pacientes com histórico de tratamento ARV; - Sem lesão renal, óssea ou hepatite; - Tipo pop.: Adultos >18 anos; - Idade mediana (IIQ): intervenção 47 (21,0 a 41,0) / comparador 45,0 (20,0 a 70,0); - Sexo: masculino 90%	281 Dolutegravir, lamivudina e abacavir	48 semanas	- Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Segurança;
Wohl et al., 2019	Ensaio clínico randomizado, fase III (extensão pivotal)	Bélgica, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos da América e Canadá	314	- Pacientes sem histórico de tratamento ARV; - Sem lesão renal, óssea ou hepatite; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): comparador 32,0 (18,0 a 68,0) / intervenção 31,0 (18,0 a 68,0) - Sexo: masculino 90%	314 Dolutegravir, lamivudina e abacavir	96 semanas	- Resposta virológica; - Carga viral RNA-HIV; - Contagem T-CD4+ - Segurança.
Gan et al., 2023	Coorte retrospectiva (2020 – 2022)	China	268	- Pacientes com histórico de tratamento ARV; - Sem hepatite; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): intervenção 36 (30,0 a 48,0) / comparador 55 (38,0 a 68,0) - Sexo: masculino 88,0%	257 Dolutegravir e lamivudina	48 semanas	- Resposta virológica; - Carga viral
De Sício et al., 2023	Coorte retrospectiva	Itália	214	- Pacientes com histórico de tratamento ARV; - Com doença renal crônica e coinfeção por hepatite C e B; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): intervenção 56,5 (48,0 a 61,5) / comparador 56,0 (44,0 a 63,0) - Sexo: masculino 78,4%	110 Dolutegravir e lamivudina	30 meses	- Resposta virológica; Falha virológica
Mendonza et al., 2023	Coorte retrospectiva	Espanha	131	- Pacientes sem histórico de tratamento ARV; - Recém diagnosticados; - Tipo pop.: Adultos >18 anos - Idade mediana (IIQ): comparador 35,0 (27,0 a 38,0) / intervenção 31,0 (27,0 a 40,0) - Sexo: masculino 100%	161 Dolutegravir e lamivudina	48 semanas	- Falha virológica;;

Legenda: ARV: antirretroviral; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão. Fonte: Elaboração própria.

Relato detalhado sobre a metodologia dos estudos incluídos

Gallant et al. (2017)⁶² avaliaram a eficácia e segurança do BIC/FTC/TAF comparada a ABC/3TC/DTG em um estudo de 48 semanas, por meio de um ECR de fase III, duplo cego e multicêntrico. Foram incluídos pacientes adultos (>18 anos), com diagnóstico de HIV-1 e concentração plasmática de RNA-HIV-1 de pelo menos 500 cópias/mL, sem uso prévio de ARVs, sem resistência aos medicamentos entricitabina, tenofovir, abacavir ou lamivudina e sem histórico de doenças hepáticas (hepatites B ou C). Os desfechos primários avaliados incluíram a proporção de participantes com menos de 50 cópias de RNA-HIV-1 em 48 semanas. Adicionalmente, foram avaliadas a resposta virológica, com base em idade, sexo, raça, contagem basal de RNA-HIV-1 e T-CD4+, região geográfica e adesão ao tratamento. Os desfechos secundários incluídos foram mudança na contagem de células T-CD4+, variação na contagem de RNA-HIV-1 na linha de base e segurança.

Molina et al. (2018)⁶³ avaliaram a eficácia e segurança do BIC/FTC/TAF *versus* ABC/3TC/DTG. A análise foi realizada em um ECR de fase III, duplo-cego, conduzido em 48 semanas. Os participantes do estudo eram adultos (>18 anos), com diagnóstico de HIV-1 e com resposta virológica <50 cópias/mL de RNA-HIV-1 por pelo menos três meses, portanto, com experiência à TARV. O desfecho primário considerou a proporção de participantes com contagem ≥ 50 de cópias de RNA-HIV-1 em 48 semanas. Outros desfechos de eficácia foram avaliados, tais como a proporção de participantes com RNA-HIV-1 ≤ 50 cópias/mL e ≤ 20 cópias/mL em 48 semanas, e a mudança na contagem de T-CD4+ a partir da linha de base e em 48 semanas. O desfecho secundário, de segurança, foi avaliado por meio da incidência de eventos adversos em 48 semanas.

Wohl et al. (2019)⁶⁴ avaliaram a eficácia e segurança do BIC/FTC/TAF em comparação com ABC/3TC/DTG em um estudo de 96 semanas, conduzido como um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego e multicêntrico. O estudo foi realizado com a mesma população do estudo de Gallant et al. (2017)⁶². Os desfechos avaliados incluíram a proporção de participantes com carga viral de RNA-HIV-1 inferior a 50 cópias/mL, resposta virológica estratificada por idade, sexo, região geográfica, raça, contagem de RNA-HIV-1 e T-CD4+ basal e na semana 96, além da adesão ao tratamento. Os desfechos de segurança analisados foram o perfil lipídico e a função renal.

Gan et al. (2023)⁶⁵, por meio de uma coorte retrospectiva (2020 a 2022), acompanharam 525 participantes adultos, durante 48 semanas. Os participantes incluídos no estudo, realizaram tratamento com DTG/3TC ou BIC/FTC/TAF, podendo ou não estar em resposta virológica (<50 cópias/mL de RNA-HIV-1). Foram excluídos do estudo, PVHA grávidas, com histórico de sensibilidade aos medicamentos do estudo, coinfectados com hepatite B. A Resposta virológica (<50 cópias de RNA-HIV-1) em 48 semana e alteração na contagem de células CD4+ em relação a linha de base foram os desfechos de interesse avaliados.

De Sício et al. (2023)⁶⁶, acompanharam 324 PVHA, adultos, em uma coorte retrospectiva. Os participantes incluídos no estudo, realizaram tratamento com DTG/3TC ou BIC/FTC/TAF, e encontravam-se em resposta virológica (<50 cópias/mL RNA-HIV-1). Dos participantes do estudo, sete apresentaram coinfecção com hepatite B, 50 para hepatite C e

29 com doença renal crônica. A manutenção da resposta virológica foi o desfecho principal avaliado, bem como eventos adversos. O tempo mediano de acompanhamento do grupo DTG/3TC foi de 19,6 meses e 27,5 meses para BIC/FTC/TAF.

Mendonza et al. (2023)⁶⁷ acompanharam PVHA, adultos, por meio de uma coorte retrospectiva entre 2018 e 2022. Os participantes acompanhados estavam em uso de DTG/3TC ou BIC/FTC/TAF. A coorte foi separada em dois grupos: PVHA com experiência prévia a TARV e PVHA sem experiência prévia à TARV. Cerca de 15 participantes apresentavam coinfeção por hepatite B ou C. Os participantes foram acompanhados em até 48 semanas e os desfechos de interesse avaliados foram resposta virológica, falha virológica e segurança.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A avaliação do risco de viés de estudos randomizados foi conduzida por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*¹³³. Em geral, os desfechos avaliados apresentaram baixo risco de viés, com exceção para dois desfechos identificados no estudo de Gallant et al. (2017)⁶². Os desfechos de variação na contagem de linfócitos T-CD4+ e variação na carga viral de RNA-HIV-1 apresentaram questionamentos acerca da veracidade dos resultados, uma vez que não foi identificado se esses desfechos foram avaliados para todos os participantes ou apenas para uma parte deles. Considerando que o estudo avaliou a variação média da contagem na linha de base e ao final da semana 48, a diferença no número de participantes avaliados pode influenciar significativamente a média global (Figura 11).

Para análise do risco de viés de estudos não randomizados e com braço comparador, utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions – ROBINS-I* (Figura 12). Todos os estudos avaliados apresentaram risco de viés grave. Em todos os estudos, o domínio “viés de confundimento” apresentou problemas acerca das diferenças entre os grupos, principalmente sobre as características clínicas com diferenças estatisticamente significantes. No estudo de Gan et al. (2023)⁶⁵, a proporção de pessoas com histórico de Aids era consideravelmente maior no grupo DTG/3TC, o que pode influenciar diretamente nos desfechos resposta virológica e mudança na contagem de CD4+ em relação à linha de base. Em De Socio et al. (2023)⁶⁶, foram observadas diferenças estatisticamente significantes sobre a contagem mediana de células CD4+ na linha de base entre os grupos. No grupo DTG/3TC a mediana na linha de base foi 297,0 células/ μ L e 214,0 células/ μ L no grupo BIC/FTC/TAF. Além disso, o tempo de resposta virológica antes da troca terapêutica foi 98,1 meses no grupo DTG/3TC e 80,5 meses no grupo BIC/FTC/TAF. No estudo de Mendonza et al. (2023)⁶⁷, foi aplicada punição nos itens 1.7 e 1.8 devido à ausência de informações sobre ajustes realizados nas análises de falha virológica. Não foi informado na metodologia se seria considerada análise por protocolo ou por intenção de tratar.

Figura 11. Avaliação do Risco de Viés - ROB 2.0

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Gallant (2017)	Bictegravir, entricitabine e tenofovir alaf.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Resposta virológica	+	+	+	+	+	+	+
Molina (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Resposta virológica	+	+	+	+	+	+	+
Wohl (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavi e lamivudina	Resposta virológica	+	+	+	+	+	+	+
Gallant (2017)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Variação da carga viral de RNA-HIV-1	+	+	-	+	+	-	D1 Randomisation process
Molina (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef	Dolutegravir, abacavir e lamivudina.	Variação da carga viral de RNA-HIV-1	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventic
Wohl (2019)	Bictegravir, entricitabina e tenofonir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Variação da carga viral de RNA-HIV-1	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Gallant (2017)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Variação da contagem de linfócitos T-CD4+	+	+	-	+	+	-	D4 Measurement of the outcome
Wohl (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Variação da contagem de linfócitos T-CD4+	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Molina (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Variação da contagem de linfócitos T-CD4+	+	+	+	+	+	+	
Gallant (2017)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
Wohl (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofonir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
Molina (2018)	Bictegravir, entricitabina e tenofovir alef.	Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	

Fonte: Elaboração própria.

Figura 12. Avaliação do risco de viés - Estudos não randomizados ROBINS-I

Study	Viés de confundimento	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido a dados ausentes	Viés na medição dos resultados	Viés na seleção do resultado relatado	Viés Geral
Gan, 2023	Critical	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Critical
Gan, 2023	Critical	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Critical
De Socio, 2023	Critical	Critical	Low	Low	Low	Low	Low	Critical
De Socio, 2023	Moderate	Critical	Low	Low	Low	Low	Low	Critical
Mendonza, 2023	Moderate	Critical	Low	Low	Low	Low	Low	Critical

Fonte: Elaboração própria.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Efeitos desejáveis da tecnologia

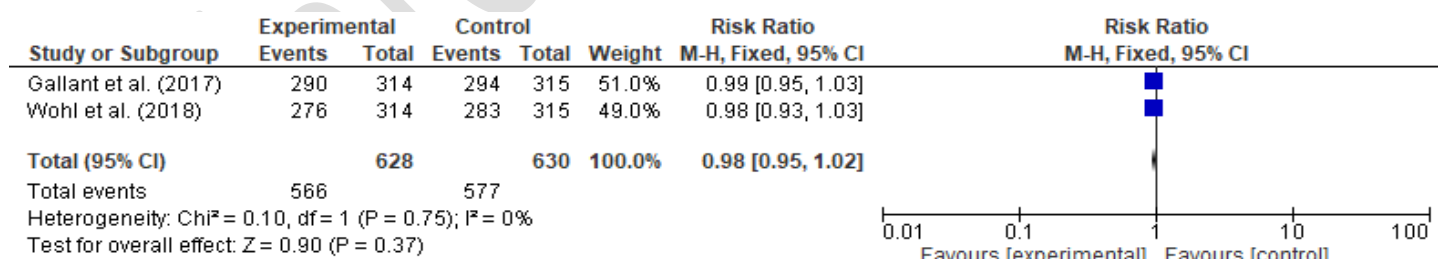
Resposta virológica

No estudo de Gallant et al. (2017)⁶² a resposta virológica foi considerada como desfecho primário e foi avaliado para o grupo em uso da coformulação com BIC e para o grupo comparador em uso de DTG/ABC/3TC. Ao final da 48ª semana de acompanhamento, na análise por protocolo, 99,3% (287/289) dos participantes em uso da coformulação com BIC alcançaram a resposta terapêutica classificada como <50 cópias/mL de RNA-HIV-1. Na mesma análise, 98,6% (289/293) dos participantes do grupo comparador alcançaram o desfecho (IC de 95%: -1,4 a 2,8; p=0,43). Na análise por subgrupo, considerando idade, sexo, raça, contagem de RNA-HIV-1 na linha de base, contagem de células T-CD4+ na linha de base, região geográfica e adesão ao tratamento, o resultado não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (p< 0,005).

Wohl et al. (2018)⁶⁴ avaliaram a resposta virológica em 96 semanas de acompanhamento do estudo conduzido por de Gallant et al., (2017)⁶². No estudo, ao final do acompanhamento, 88,0% (276/314) dos participantes em uso de BIC/FTC/TAF apresentavam ≤50 cópias/mL de RNA-HIV-1 versus 90,0% (283/315) participantes do grupo DTG. A diferença percentual entre os grupos foi -1,9% (IC de 95%: -6,9 a 3,1).

Na meta-análise, que incluiu os estudos de Gallant et al. (2017)⁶² e Wohl et al. (2018)⁶⁴, foi avaliada a eficácia dos regimes baseados em bictegravir comparados a DTG/ABC/3TC em pacientes vivendo com HIV. O RR foi de 0,98 (IC de 95%: 0,95 a 1,02; p=0,37), indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não foi identificada heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; p=0,75). Esses resultados sugerem que os regimes avaliados apresentam resposta virológica elevada e comparável (Figura 13).

Figura 13. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC/ABC - Resposta virológica



Fonte: Elaboração própria.

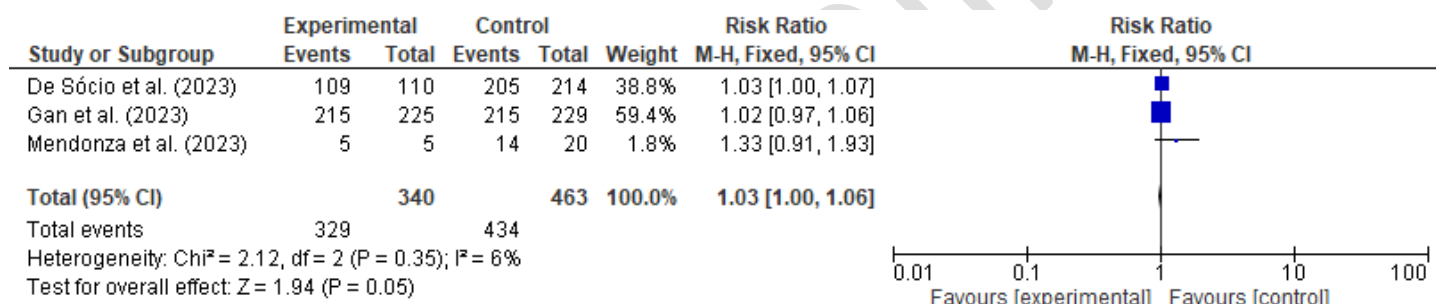
Gan et al., (2023)⁶⁵, por meio de um estudo de mundo real, avaliou resposta virológica associada ao uso dos medicamentos DTG/3TC; e BIC/TAF/FTC em 48 semanas. O estudo revelou que 95,6% (215/225) participantes em uso de DTG/3TC alcançaram resposta virológica, comparado a 93,9% (215/229) dos participantes do grupo e BIC/TAF/FTC.

De S3cio et al., (2023)⁶⁶, avaliaram a manuten33o da resposta virol33gica, em PVHA em uso dos esquemas DTG/3TC; e BIC/TAF/FTC. Ao final do acompanhamento, 99,1% (109/110) dos pacientes em uso de DTG/3TC mantiveram resposta virol33gica, comparado a 97,2% (205/214) no grupo BIC/TAF/FTC 1,9% (IC de 95%: 0,37 a 2,64) (p=0,260).

Mendonza et al., (2023)⁶⁷, relataram que 84,0% dos participantes sem pr33via experi33ncia 33 TARV em uso de DTG/3TC apresentaram resposta virol33gica em 24 semanas, comparado a 67,0% no grupo BIC/TAF/FTC (IC de 95%: -17,0 a 51,0) (p=0,348). Em 48 semanas, todos os participantes sem experi33ncia pr33via 33 TARV e em uso de BIC/TAF/FTC alcan33aram <50 c33pias/mL de RNA-HIV-1. No grupo DTG/3TC, 70,0% dos participantes alcan33aram resposta virol33gica (IC de 95%: -60,0 a -10,0) (p=0,289). A resposta virol33gica n33o foi avaliada nos indiv33duos com experi33ncia 33 TARV.

A meta-an33lise comparando o uso da coformula33o de bictegravir com DTG/3TC, demonstrou que o RR foi de 1,03 (IC de 95%: 1,00 a 1,06; p=0,05), indicando uma leve vantagem para o esquema experimental. A heterogeneidade foi baixa (I² = 6%; p=0,35), demonstrando consist33ncia nos resultados (Figura 14).

Figura 14. Meta-an33lise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC - Resposta virol33gica



Fonte: Elabora33o pr33pria.

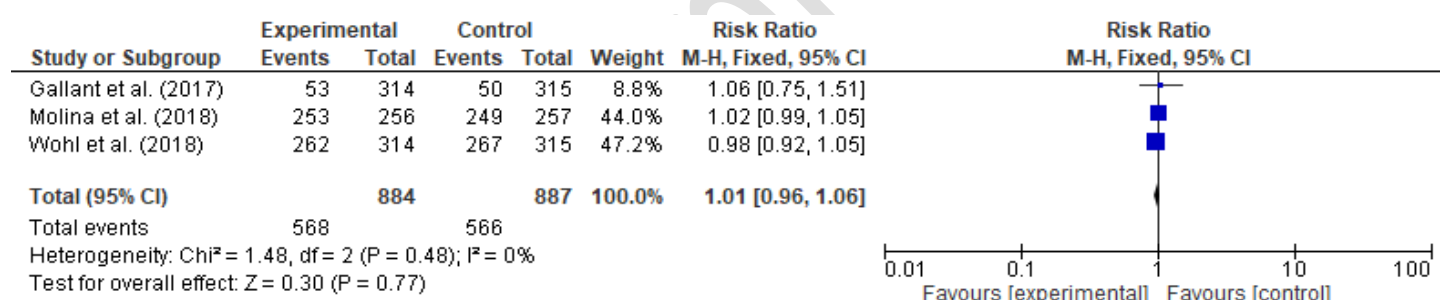
Varia33o da carga viral de RNA-HIV-1 em rela33o 33 linha de base

Gallant et al. (2017)⁶² relataram os resultados da varia33o da carga viral de RNA-HIV-1 na linha de base e ao final do estudo. Em rela33o 33 linha de base, 17,0% (53/314) dos indiv33duos em uso de BIC/FTC/TAF apresentavam mais de 100.000 c33pias/mL de RNA-HIV-1 versus 16,0% (50/315) dos indiv33duos em uso de DTG/ABC/3TC. Dos participantes que iniciaram com >100.000 c33pias/mL de RNA-HIV-1, 87% (46/53) do grupo BIC e 90,0% (45/50) no grupo DTG apresentaram <50 c33pias/mL de RNA-HIV-1 ao final de 48 semanas. A mudan33a m33dia em rela33o 33 linha de base foi de -3,11 log₁₀ c33pias/mL de RNA-HIV-1 no grupo BIC/FTC/TAF *versus* -3,08 log₁₀ c33pias/mL de RNA-HIV-1 no grupo comparador. Ao final da 48^a semana de acompanhamento, 1,0% (3/314) do grupo BIC/FTC/TAF apresentavam ≥50 c33pias/mL de RNA-HIV-1 *versus* 2,5% (8/315) no grupo comparador. Em 96 semanas, Wohl et al. (2018)⁶⁴ relataram que 83,0% (262/314) dos participantes em uso de BIC/FTC/TAF apresentavam <20 c33pias/mL de RNA-HIV-1 e 85,0% (267/315) do grupo DTG/ABC/3TC, com uma diferen33a percentual de -1,2% (IC de 95%: -6,9 a 4,6).

Molina et al. (2018)⁶³ avaliaram a proporção de participantes com variação na contagem células de RNA-HIV-1 em relação a linha de base em 48 semanas. Os participantes analisados já apresentavam resposta virológica (<50 células/mL de RNA-HIV-1) na linha de base e foram alocados em dois grupos: BIC/FTC/TAF ou DTG/ABC/3TC. A linha de base demonstrou que 99,0% e 97,0% dos participantes estavam em resposta virológica nos grupos em uso das coformulações com BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/3TC, respectivamente. Em 48 semanas, a proporção de participantes com mudança no número de cópias de RNA-HIV-1 (≥ 50 cópias/mL) foi semelhante (<1%) entre os grupos na análise por protocolo (1/256) no grupo BIC/FTC/TAF e (1/257) no grupo DTG/ABC/3TC (IC de 95%: -1,1 a 2,2; $p=1,00$).

A meta-análise, composta pelos estudos de Gallant et al. (2017)⁶², Molina et al. (2018)⁶³ e Wohl et al. (2018)⁶⁴, foi avaliada a eficácia dos esquemas terapêuticos contendo BIC/FTC/TAF ou DTG/ABC/3TC, medidos pela variação da carga viral de RNA-HIV-1. O RR foi de 1,01 (IC de 95%: 0,96 a 1,06; $p=0,77$), não indicando diferença estatisticamente significativa entre os esquemas avaliados. A análise revelou baixa heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$; $p=0,48$), demonstrando consistência nos resultados. Individualmente, Gallant et al. (2017) reportaram um RR de 1,06 (IC de 95%: 0,75 a 1,51), enquanto Molina et al. (2018)⁶³ e Wohl et al. (2018)⁶⁴ observaram RR de 1,02 (IC de 95%: 0,99 a 1,05) e 0,98 (IC de 95%: 0,92 a 1,05), respectivamente (Figura 15).

Figura 15. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC/ABC - Variação da carga viral de RNA-HIV-1



Fonte: Elaboração própria.

Variação da contagem de linfócitos T-CD4+ em relação à linha de base

A variação da contagem de linfócitos T-CD4+ foi avaliada em 48 semanas de tratamento no estudo conduzido por Gallant et al. (2017)⁶². Foi evidenciado o aumento na contagem de T-CD4+ em ambos os grupos. Em relação à linha de base, a mudança média foi 233 células/mL no grupo BIC/FTC/TAF e 229 células/mL no grupo DTG/ABC/3TC ($p = 0,81$). No estudo conduzido por Wohl et al. (2018)⁶⁴ em 96 semanas com a mesma população do estudo conduzido por Gallant et al. (2017)⁶², a mudança na contagem de T-CD4+ foi similar entre os grupos, com aumento de 287 células/ μL no grupo BIC/FTC/TAF e 288 células/ μL no grupo DTG/ABC/3TC.

Molina et al. (2018)⁶³ avaliaram a variação da contagem de T-CD4+ em 48 semanas em indivíduos com uso prévio de ARVs. Em relação à linha de base, 80,0% dos participantes em uso de BIC/FTC/TAF e 73,0% no grupo DTG/ABC/3TC apresentavam contagem de T-CD4+ ≥ 500 células/ μ L. A mudança média na contagem de T-CD4+ em 48 semanas não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, 724 células/ μ L no grupo BIC e 691 células/ μ L no grupo DTG, com uma diferença média de 33 células/ μ L (IC de 95%: -17 a 83; p = 0,19). Em relação à linha de base, a mudança média foi de 1,0% em ambos os grupos (IC de 95%: -0,1 a 1,2; p = 0,12).

Qualidade de vida

Não foram identificados estudos que relatassem o desfecho de qualidade de vida associado ao uso da coformulação com BIC.

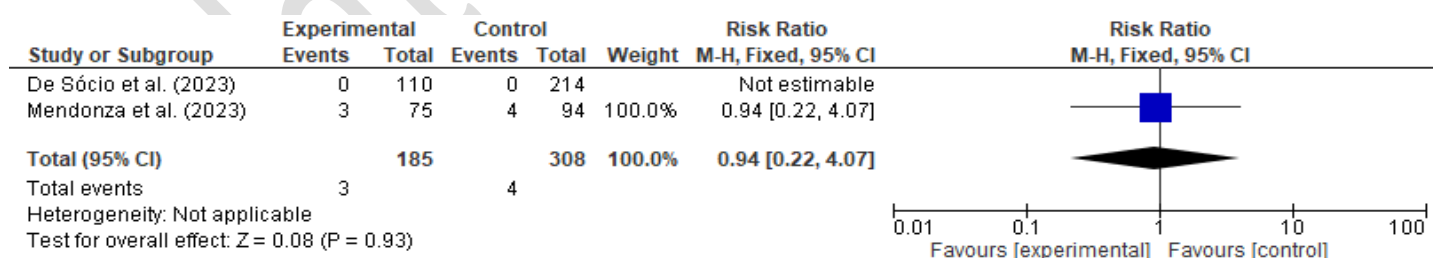
Efeitos indesejáveis da tecnologia

Falha virológica

Dos 324 PVHA acompanhados na coorte retrospectiva de De S3cio et al. (2023)¹²⁹, nenhuma falha virol3gica foi identificada em 30 meses de seguimento.

Mendonza et al. (2023)⁶⁷ descreveram que em 24 semanas, 5,6% dos participantes com experi3ncia pr3via à TARV em uso de DTG/3TC apresentaram falha virol3gica (>200 c3pias de RNA-HIV-1) comparado a 1,4% dos participantes do grupo BIC/FTC/TAF. Em 48 semanas, 4,3% e 4,0% dos participantes com experi3ncia a TARV apresentaram falha virol3gica nos grupos DTG/3TC e BIC/FTC/TAF, respectivamente. A diferen3a entre os grupos foi 0,3% (IC de 95%: -6,0 a 6,0) (p=1,00). A meta-análise apresentou um RR de 0,94 (IC de 95%: 0,22 a 4,07; p = 0,93), indicando aus3ncia de signific3ncia estatística (Figura 16).

Figura 16. Meta-análise BIC/TAF/FTC comparado a DTG/3TC - Falha virol3gica



Fonte: Elaboração pr3pria.

Eventos adversos graves

Eventos adversos graves foram identificados em 48 semanas de acompanhamento do estudo de Gallant et al. (2017)⁶². Foram identificadas 19 (6,0%) ocorrências de eventos adversos graves no grupo BIC/FTC/TAF e 25 (8,0%) no grupo DTG/ABC/3TC. Não foram relatados detalhes sobre os eventos adversos identificados.

Em 96 semanas, Wohl et al. (2018)⁶⁴ documentou a ocorrência de 13,0% e 12,0% de eventos adversos grau III ou IV nos grupos BIC e DTG, respectivamente. Os eventos adversos graves ocorreram em 11,0% no grupo com a coformulação com BIC e 12,0% no grupo coformulação com DTG. No grupo BIC/FTC/TAF, foram relatados eventos adversos para três participantes, sendo uma morte súbita, uma convulsão tônico-clônica generalizada e um aborto espontâneo. O evento relacionado a morte súbita foi atribuído ao suicídio e não relacionado ao uso do medicamento.

Molina et al. (2018)⁶³ relataram a ocorrência de eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento com a coformulação de BIC. Dentre os eventos adversos que ocasionaram a descontinuação estão dor de cabeça (2), insônia (1), acidente vascular cerebral (1), ideação suicida (1) e vômito (1). Com exceção da ideação suicida, todos os eventos foram associados ao uso do medicamento. Um evento adverso associado a eritema e prurido resultou em descontinuação do tratamento no grupo em uso de DTG.

Mortalidade

Não foram identificados ECR com relato sobre a ocorrência de óbitos associado ao HIV-1 após o uso de BIC/FTC/TAF.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) PRO (Quadro 24 e Quadro 25). Os estudos incluídos foram analisados separadamente conforme TARV comparador: ABC/3TC/DTG ou DTG/3TC.

Na análise realizada ao longo de 48 semanas, a avaliação da qualidade da evidência resultou em moderada certeza para os desfechos de resposta virológica (crítico) e eventos adversos graves (importante). Outros desfechos importantes, como variação média na contagem de RNA-HIV-1 e contagem de linfócitos CD4+, foram avaliados com baixa certeza da evidência. Após 96 semanas de acompanhamento, todos os desfechos avaliados apresentaram moderada certeza na evidência (Quadro 24). A presença de evidência indireta foi o principal fator para redução da certeza da evidência, uma vez que os estudos não incluíram PVHA com doença renal ou dano ósseo na amostra.

A análise da qualidade da evidência de estudos observacionais resultou em moderada certeza da evidência para os desfechos resposta virológica, variação média na contagem de RNA-1-HIV e falha virológica. O principal motivo para redução da certeza da evidência foi o risco de viés classificado como grave para os estudos observacionais.

Quadro 24. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida comparado a Dolutegravir/abacavir/lamivudina em Pessoas adultas vivendo com HIV-1/ Aids).

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Com bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida		Risco com Dolutegravir, abacavir e lamivudina	Diferença de risco com bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida
Resposta virológica (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Exame laboratorial com contagem de RNA-HIV1)											
629 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	293/315 (93.0%)	290/314 (92.4%)	RR 0.993 (0.844 para 1.168)	293/315 (93.0%)	7 menos por 1.000 (de 145 menos para 156 mais)
Variação da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Exame laboratorial - alteração média em relação a linha de base)											
1192 (2 ECRs)	grave ^b	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	294/596 (49.3%)	290/596 (48.7%)	Diferença % -1.2 (-6.9 para 4.6)	294/596 (49.3%)	-- por 1.000 (de -- para --)
Variação da contagem de linfócitos T-CD4+ em relação à linha de base (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Exame laboratorial - mudança média em relação a linha de base)											
1192 (2 ECRs)	grave ^c	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	📖 Gallant et al. (2017) Em relação à linha de base, a mudança média foi 233 células/mL no grupo bictegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida e 229 células/mL no grupo dolutegravir, abacavir e lamivudina (p=0,81). 📖 Molina et al. (2018) A mudança média em relação a linha de base foi similar entre os grupos 1,0% e DP 3,8 em ambos os grupos (IC 95%: -0,1 a 1,2; p=0,12).				
Eventos adversos graves (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Ocorrência de eventos adversos)											
1192 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	26/596 (4.4%)	25/596 (4.2%)	RR 0.961 (0.555 para 1.661)	26/596 (4.4%)	2 menos por 1.000 (de 19 menos para 29 mais)

Resposta virológica (seguimento: 96 semanas; avaliado com: Exame laboratorial com contagem de RNA-HIV1)

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
629 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	283/315 (89.8%)	276/314 (87.9%)	RR 0.979 (0.829 para 1.155)	283/315 (89.8%)	19 menos por 1.000 (de 154 menos para 139 mais)

Variação da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base (seguimento: 96 semanas; avaliado com: Exame laboratorial - alteração média em relação a linha de base)

629 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	267/315 (84.8%)	262/314 (83.4%)	Diferença % -1.2 (-6.9 para 4.6)	267/315 (84.8%)	-- por 1.000 (de -- para --)
----------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	--------------------	-----------------	--	--------------------	--

Variação da contagem de linfócitos T-CD4+ em relação à linha de base (seguimento: 96 semanas; avaliado com: Exame laboratorial - mudança média em relação a linha de base)

629 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	¶ Wohl (2018) demonstrou que a mudança na contagem de T-CD4+ foi similar entre os grupos, com aumento de 287 células/μL no grupo bicitegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida e 288 células/μL no grupo dolutegravir.				
----------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	--	--	--	--	--

Eventos adversos graves (seguimento: 96 semanas; avaliado com: Ocorrência de eventos adversos)

629 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1/315 (0.3%)	3/314 (1.0%)	RR 3.000 (0.313 para 28.830)	1/315 (0.3%)	6 mais por 1.000 (de 2 menos para 88 mais)
----------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	-----------------	--------------	--	-----------------	--

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo

Explicações

- População adulta (>18 anos) com HIV-1 trata-se de uma evidência indireta uma vez que a população do PICO são PVHA com idade igual ou superior a 50 anos que apresentam evidência de dano renal ou ósseo
- O estudo de Gallat (2017) apresentou risco de viés grave para o desfecho variação da carga viral de RNA-HIV-1. O desfecho apresentou incertezas acerca da veracidade do resultado, uma vez que não foi identificado se o desfecho foi avaliado para todos os participantes ou parte destes.
- O estudo de Gallat (2017) apresentou risco de viés grave para o desfecho variação da contagem de linfócitos T-CD4+. O desfecho apresentou incertezas acerca da veracidade do resultado, uma vez que não foi identificado se o desfecho foi avaliado para todos os participantes ou parte destes.

Quadro 25. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE – bictegavir/entricitabina/tenofovir alafenamida comparado a dolutegavir/lamivudina para pessoas adultas vivendo com HIV-1/Aids

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistênc ia	Evidênci a indireta	Imprecisã o	Viés de publicaçã o	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Dolutegavir/ lamivudina	Com bictegavir/entricitabina/tenofovir alafenamida		Risco com Dolutegavir/ lamivudina	Diferença de risco com bictegavir/entricitabina/tenofovir alafenamida
Resposta virológica (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Contagem de cópias RNA-HIV-1)											
778 (2 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	324/335 (96.7%)	420/443 (94.8%)	RR 0.980 (0.843 para 1.133)	324/335 (96.7%)	19 menos por 1.000 (de 152 menos para 129 mais)
Contagem de CD4+ (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Exame laboratorial - alteração média em relação a linha de base)											
778 (2 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	<div>☑ Gan et al., (2023), relataram que no grupo dolutegavir/ lamivudina, o aumento médio de células CD4+ foi de 24 células/mL e 32 células/mL para o grupo bictegavir/entricitabina/ tenofovir alefenamida, respectivamente.</div> <div>☑ A alteração na contagem de linfócitos CD4+ foi relatava por De Sório et al., (2023). No estudo, a mediana de contagem de linfócitos CD4+ na linha de base foi 781,5 células/μL e 585 células/μL, nos grupos dolutegavir/ lamivudina e bictegavir/entricitabina/ tenofovir alefenamida, respectivamente (p<0,0001). Ao final do acompanhamento, foi observada discreta redução no grupo dolutegavir/ lamivudina para 762 células/μL, enquanto no grupo bictegavir/entricitabina/ tenofovir alefenamida, foi observado aumento para 651 células/μL (p=0,002).</div>				
Falha virológica											
577 (2 estudos observacionais)	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	<div>☑ Dos 324 PVHA acompanhados na coorte retrospectiva de De Sório et al., (2023), nenhuma falha virológica foi identificada em 30 meses de seguimento.</div> <div>☑ Mendonza et al., (2023) descreveram que em 24 semanas, 5,6% dos participantes com experiência prévia à TARV em uso de dolutegavir/lamivudina apresentaram falha virológica (>200 cópias de RNA-HIV-1) comparado a 1,4% dos participantes do grupo bictegavir/entricitabina/ tenofovir alafenamida. Em 48 semanas, 4,3% e 4,0% dos participantes com experiência a TARV apresentaram falha virológica nos grupos dolutegavir/ lamivudina e bictegavir/entricitabina/ tenofovir alafenamida, respectivamente. A diferença entre os grupos foi 0,3% (IC95%: -6,0 a 6,0) (p=1,00).</div>				

IC: Intervalo de confiança RR: Risco relativo



Explicações:

a. Todos os estudos avaliados apresentaram risco de viés grave. Em todos os estudos, o domínio “viés de confundimento” apresentou problemas acerca das diferenças entre os grupos, principalmente sobre as características clínicas com diferenças estatisticamente significantes.

b. População adulta (>18 anos) com HIV-1 trata-se de uma evidência indireta uma vez que a população do PICO são PVHA com idade igual ou superior a 50 anos que apresentam evidência de dano renal ou ósseo

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas apontam que o medicamento BIC/FTC/TAF demonstra ser eficaz e seguro para o tratamento de PVHA. Os ECRs incluídos avaliaram a não inferioridade do BIC/FTC/TAF comparado ao uso do esquema DTG/ABC/3TC. Os estudos observacionais demonstraram que a associação com BIC é efetiva e seguro quando comparado ao esquema DTG/3TC. O esquema BIC/FTC/TAF é relativamente recente e estudos clínicos com os comparadores estimados na pergunta PICOS deste relatório, ou com populações que apresentem doença renal ou dano ósseo, ainda não estão disponíveis. Portanto, não foram encontradas evidências com comparação direta para os esquemas DTG/DRV+RTV e DTG/3TC/AZT.

Na avaliação do desfecho principal, resposta virológica, o medicamento não demonstrou diferenças estatisticamente significantes em análises por subgrupo que consideraram a faixa etária, raça, região geográfica e contagem de T-CD4+ na linha de base ($p > 0,05$). Em geral, a taxa de resposta virológica entre os ECRs avaliados foi superior a 90%, indicando não inferioridade ao comparador. Esses resultados estão associados a moderada certeza da evidência. A redução da carga viral de RNA-HIV-1 em relação à linha de base apresentou resultados variando entre moderada e baixa certeza da evidência, a depender do tipo de comparador utilizado. Todos os estudos demonstraram que o grupo em uso da coformulação com bictegrovir apresentou redução na contagem sérica de RNA-HIV em relação à linha de base. A mudança média na contagem de células T-CD4+ também foi evidenciada por todos os estudos avaliados, entretanto, apresentando moderada e alta certeza na evidência^{62,64,134}. Não foram identificados óbitos associados ao uso do medicamento ou na população em estudo.

Eventos adversos graves foram notificados, em sua maioria, associados à dor de cabeça⁶²⁻⁶⁴. Vale ressaltar que o estudo conduzido por Sax et al., (2023)⁶⁹ também relatou a ocorrência de crise convulsiva tônico-clônica. Na população pediátrica, Camici et al. (2024)⁷¹ relatou a ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica, aumento da creatinina e hipercolesterolemia.

Os estudos com avaliação da eficácia, efetividade e segurança do BIC/FTC/TAF não incluíram PVHA com dano renal ou dano ósseo. Desta forma, para evidenciar a segurança do uso de TAF nesta população, foram apresentados três estudos. Ao todo, os estudos demonstraram que o uso de TAF não acarreta progressão do dano renal. Pacientes com baixa TFG permanece no mesmo estado, sem progressão da doença. Estes resultados sugerem que o uso de TAF é seguro na população com dano renal.

REFERÊNCIAS

1. Mario Stevenson. HIV-1 pathogenesis [Internet]. Nature medicine. 2003 [cited 2024 May 8]. p. 853–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0703-853>
2. 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.
3. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. Clin Dermatol. 2000;18(4):389–99.
4. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(4):809–26.
5. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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.
6. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. Huang MH, editor. Dis Markers. 2022 May 31;2022:1–10.
7. Rappaport J. Perspectives in HIV pathogenesis, treatment, and prevention. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003 Jan;57(1):1–3.
8. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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
9. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). O caminho que põe fim à AIDS - Relatório global UNAIDS [Internet]. 2023. p. 1–16. Available from: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2023/07/JC3082_GAU2023-ExecSumm_v2_embargoed_PT_VF_Revisada-EA.pdf
10. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 8]. p. 1–84. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>
11. Jorge Castejon M, Hernandez Granato CF, De Freitas Oliveira CA. Diagnóstico sorológico da infecção por HIV/aids no Brasil. BEPA Boletim Epidemiológico Paulista. 2022 Oct 18;19:1–39.
12. 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.

13. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(4):249–53.
14. Saúde M sa. PCDT HIV-1 - Módulo 1: Manejo em Adultos [Internet]. 2023 [cited 2024 May 23]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
15. Brasil M da Saúde. 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;l.
16. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF. 2022;
17. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV. PORTARIA SECTICS/MS Nº 75, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023;
18. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica. Brasília - DF; 2021.
19. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection - PubMed. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2025 Jul 10];373(9):795–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192873/>
20. Jespersen NA, Axelsen F, Dollerup J, Nørgaard M, Larsen CS. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. *HIV Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(6):478–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645000/>
21. Coetzee L, Bogler L, De Neve JW, Bärnighausen T, Geldsetzer P, Vollmer S. HIV, antiretroviral therapy and non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: empirical evidence from 44 countries over the period 2000 to 2016. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353831/>
22. Castilho JL, Escuder MM, Veloso V, Gomes JO, Jayathilake K, Ribeiro S, et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697950/>
23. Chang D, Esber A, Dear N, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, et al. Non-communicable diseases in older people living with HIV in four African countries: a cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9:S5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304847/>

24. Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DMC, Landay AL, Albini A, et al. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292210/>
25. Organização Mundial da Saúde (OMS-WHO). Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection [Internet]. 2nd ed. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. World Health Organization; 2016 [cited 2025 Jul 10]. XXXii. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
26. Kanfers S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];3(11):e510–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658869/>
27. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Jul 10];333(7):609–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616604/>
28. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical pharmacology in HIV therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Jul 10];14(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844056/>
29. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2025 Jul 10];33(9):1455–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932951/>
30. Dravid A, Morkar D, Prasad D, Ramapuram JT, Patel KV, Naik KS, et al. A Phase IV Study on Safety, Tolerability and Efficacy of Dolutegravir, Lamivudine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve Adult Indian Patients Living with HIV-1. *Pragmat Obs Res* [Internet]. 2022 Aug [cited 2025 Jul 10];13:75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975180/>
31. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Jul 10]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
32. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1:

Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2025 Jul 10];71(8):1920–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905383/>

33. Pérez-González A, Suárez-García I, Ocampo A, Poveda E. Two-Drug Regimens for HIV—Current Evidence, Research Gaps and Future Challenges. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 433 [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2025 Jul 10];10(2):433. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/433/htm>
34. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety of dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];33(11):1739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180906/>
35. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];35(12):1957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115650/>
36. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duivivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240419/>
37. Kline ER, Bassit L, Hernandez-Santiago BI, Detorio MA, Liang B, Kleinhenz DJ, et al. Long-term exposure to AZT, but not d4T, increases endothelial cell oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jul 10];9(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067249/>
38. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: A cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2025 Jul 10];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078761/>
39. Hennessy F, Prajapati G, Salmon P, Holbrook T, Tadese BK. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Effect on Quality of Life among Persons with HIV in the United States using Real-World Data. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2025 Jul 10];10(Suppl 2):ofad500.1445. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10678216/>
40. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naïve HIV patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jul 10];23(5):351–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648890/>
41. Vidal JE, Santos AMR dos, Peixoto de Miranda ÉJF, Segurado AC. Long-term virologic and immunologic responses on darunavir/ritonavir – containing regimens among highly antiretroviral therapy-experienced patients: 7-year follow-up of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet].

2017 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];21(6):680–1. Available from: <https://www.bjid.org.br/en-long-term-virologic-immunologic-responses-on-articulo-S1413867017305858>

42. Matthews G, Jacoby S, Borok M, Eriobu N, Kaplan R, Kumarasamy N, et al. Dolutegravir plus boosted darunavir versus recommended standard-of-care antiretroviral regimens in people with HIV-1 for whom recommended first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy has failed (D2EFT): an open-label, randomised, phase 3b/4 trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];11(7):e436–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788744/>
43. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];9(6):e381–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460601/>
44. Vidal JE, Song ATW, Matos ML, Bartmann D, Anjos G dos, Miranda érique JP de, et al. High rate of virologic suppression with darunavir/ritonavir plus optimized background therapy among highly antiretroviral-experienced HIV-infected patients: results of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];17(1):41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012002632>
45. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Burkacka EF, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653541/>
46. Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, et al. Mechanism of Darunavir (DRV)’s high genetic barrier to HIV-1 resistance: A key V32I substitution in protease rarely occurs, but once it occurs, it predisposes HIV-1 To develop DRV resistance. *mBio* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511083/>
47. Vidal JE, Freitas AC, Song ATW, Campos S V., Dalben M, Hernandez A V. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Jul 10];15(3):245–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701830>

48. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug–Drug Interactions in HIV Treatment. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];105(6):1362–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739315/>
49. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. Biochem Pharmacol [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858869/>
50. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];50(11):942–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465879/>
51. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. Lancet HIV [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];7(6):e389–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504574/>
52. Garcia-Benayach. Incidence and severity of drug interactions before and after switching an retroviral therapy to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-experienced patients. Antivir Ther. 2021;26(5):255–63.
53. Rossi. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥ 65 years of age. J Int AIDS Soc. 2023;26(e26094).
54. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY®. 2024. p. 1–30.
55. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. Biochem Pharmacol. 2023 Nov;217:115862.
56. PubChem. Bictegravir [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bictegravir>
57. PubChem. Emtricitabine [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emtricitabine>
58. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. Annals of Pharmacotherapy. 2016 Nov 28;50(11):942–52.

59. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Aug 1;63(4):449–55.
60. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979). 2020 Feb 14;367(6479):810–4.
61. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Apr;12(4):1567–90.
62. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
63. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
64. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
65. Gan L, Xie X, Fu Y, Yang X, Ma S, Kong L, et al. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir Plus Lamivudine for Switch Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Real-World Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(11):2581–93.
66. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023;12(24).
67. Mendoza I, Lázaro A, Espinosa A, Sánchez L, Horta AM, Torralba M. Effectiveness, durability and safety of dolutegravir and lamivudine versus bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a real-world cohort of HIV-infected adults. *PLoS One*. 2023;18(9 September):1–14.
68. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, McGrath EJ, Helström E, Liberty A, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):642–51.

69. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101991.
70. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *The Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
71. Camici M, Gagliardini R, Lanini S, Del Duca G, Mondì A, Ottou S, et al. Rapid ART initiation with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(1).
72. Tenorio CH, Sequera S, Vivancos MJ, Vinuesa D, Collado A, Santos IDL, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line treatment in naïve HIV patients in a rapid-initiation model of care: BIC-NOW clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63:107164.
73. Abe K, Imamura J, Sasaki A, Suzuki T, Kamio S, Obara T, et al. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2024 Feb 28;10(1):13.
74. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in People With HIV Who Experienced Proximal Renal Tubulopathy on Tenofovir Disoproxil Fumarate. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021 Oct 1;88(2):214–9.
75. Surial B, Béguelin C, Chave JP, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Brief Report: Switching From TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected Individuals With Renal Dysfunction—A Prospective Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020 Oct 1;85(2):227–32.
76. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):1–8.
77. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381–93.
78. SMC. Análise BIKTARVY SMC [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>

79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Análise Biktarvy CADTH [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567 Biktarvy - CDEC Final Recommendation October 29%2C 2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%202018.pdf)
80. (NICE) NI for H and CE. Análise BIKTARVY NICE [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID010-bictegravir-scope.pdf>
81. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Public Assessment Report for Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir alafenamide [Internet]. 2019. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>
82. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B24&fasesEstudo=2,3,4&situacoesEstudo=2,3,4>
83. Search for: Human Immunodeficiency Virus; HIV, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 2, 3, 4, Interventional studies, Study completion on or after 01/01/2020 | Card Results | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Human%20Immunodeficiency%20Virus;%20HIV&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
84. Clarivate [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
85. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
86. Site under maintenance | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
87. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
88. Homepage | NICE [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
89. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
90. Study Details | Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639311>

91. Study Details | A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896761>
92. Study Details | Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896748>
93. Study Details | A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399551>
94. Study Details | A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542070>
95. Study Details | Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052>
96. Study Details | Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049>
97. Study Details | Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154747>
98. Study Details | Study Using CABENUVA™ for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, Administered in Infusion Centers (IC) or Alternate Sites of Administration (ASA) in the United States (U.S.) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982445>
99. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295772>
100. Study Details | A Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL, MK-8591A) for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (MK-8591A-054) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766501>

101. Study Details | A Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (ART) (MK-8591A-051) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05631093>
102. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233216>
103. Study Details | Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.75 mg) to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability in Treatment-Naïve Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233879>
104. Study Details | Evaluation of Long-Acting Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 in Treatment-experienced Adolescents and Children | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06749054>
105. Study Details | A Study of Teropavimab and Zinlirvimab in Combination With Capsid Inhibitor Lenacapavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729568>
106. Study Details | CAbotégravir LENacapavir DUal Long Acting | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06657885>
107. Study Details | Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052996>
108. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Standard of Care in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630299>
109. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630286>
110. Study Details | Study to Evaluate Safety, Tolerance and Efficacy of ASC22 Combined With ART in Subjects With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05330143>

111. Study Details | A Clinical Trial of STP0404 in Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869643>
112. Study Details | Antiretrovirals Combined With Antibodies for HIV-1 Cure In Africa | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205602>
113. Study Details | Phase II Trial of ART + Dual bNAbs vs. ART + Placebo During Primary HIV-1 Infection-impact on Post-ART Control | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300035>
114. Study Details | A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNAbs). | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319367>
115. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
116. Study Details | A Study to Evaluate the Antiviral Effect, Safety and Tolerability of GSK3810109A in Viremic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871113>
117. Study Details | A Study to Investigate the Virologic Efficacy and Safety of VH3810109 + Cabotegravir Compared to Standard of Care (SOC) in Male and Female Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996471>
118. Study Details | VH4524184 Proof-of-Concept in Treatment-Naïve Adults Living With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06214052>
119. Study Details | CAR-T Cells for HIV Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046>
120. Study Details | Study of EBT-101 in Aviremic HIV-1 Infected Adults on Stable ART | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144386>
121. Study Details | Therapeutic Vaccination in Treated HIV Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606213>
122. Study Details | The Tatelo Plus Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508749>

123. Study Details | TMB-365 and TMB-380 in Suppressed HIV-1 Infected Individuals | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275998>
124. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
125. Study Details | Proof of Concept Treatment Study of Orally Administered VH4004280 or VH4011499 in HIV-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039579>
126. Project information | Doravirine-islatravir for previously untreated HIV-1 infection [TSID12172] | Guidance | NICE.
127. doravirine | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/doravirine>
128. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
129. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023 Dec 18;12(24):7759.
130. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/AIDS THV e IST, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota técnica N° 86/2024 - CGAHV/.DATHI/SVSA/MS [Internet]. Brasília; 2024 Apr [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=42615109&infra_...
131. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/379890/ea_medicamento_profissional.pdf/
132. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372.
133. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366.

134. Sharma A, Jin L, Wang X, Wang YT, Stresser DM. Developing an adult stem cell derived microphysiological intestinal system for predicting oral prodrug bioconversion and permeability in humans. *Lab Chip*. 2024 Jan;24(2):339–55.
135. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
136. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
137. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.
138. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023;
139. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
140. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2022.pdf>
141. Silva CM da, Peder LD de, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JJV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil. Blackard J, editor. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203272.
142. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979) [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2025 Aug 7];367(6479):810–4. Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.aay8015](https://doi.org/10.1126/science.aay8015)

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

**Bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg
para o tratamento de pessoas vivendo com HIV**

Junho de 2025

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) para o tratamento de pessoas (adultos e crianças) vivendo com HIV/Aids no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGHA/DATHI/SVSA/MS). A presente análise econômica foi elaborada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFGM), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o custo incremental e a razão de custo-efetividade incremental do BIC/FTC/TAF em comparação aos antirretrovirais disponíveis para o tratamento de PVHA adultos e pediátricos com dano renal ou ósseo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

INTRODUÇÃO

Foram conduzidas quatro avaliações econômicas com o objetivo de estimar o custo incremental do BIC/FTC/TAF em comparação às TARVs disponíveis para PVHA na população adulta e pediátrica. Com base nas evidências disponíveis sobre similaridade dos desfechos de saúde (resposta virológica e falha terapêutica) anteriormente apresentados no Apêndice 1 deste relatório, foram realizadas avaliações econômicas do tipo ACM para os esquemas DTG/ABC/3TC, DTG/3TC e DTG/DRV+RTV. Apesar de não terem sido encontrados estudos com comparação direta entre os esquemas BIC/FTC/TAF e DTG/DRV+RTV, utilizou-se como premissa os resultados dos estudos pivotais e a similaridade entre as populações avaliadas em Gallant et al., 2017 e Dualis⁷⁶.

O esquema DTG/3TC/AZT apresenta resposta virológica e falha terapêutica não comparáveis ao esquema BIC/FTC/TAF. Portanto, para este foi realizada uma ACE seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹³⁵ (Quadro 27). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*¹³⁶ (

Quadro 26).

Quadro 26. Características do modelo de custo-minimização.

Tipo de estudo	Custo-minimização
População-alvo	Pessoas vivendo com HIV-1/Aids
Perspectiva de análise	Sistema único de saúde (SUS)
Comparadores	Dolutegravir/lamivudina/abacavir Dolutegravir/ lamivudina Dolutegravir/darunavir/ritonavir
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicado
Medidas de efetividade	Resposta virológica e falha virológica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos e custo de teste genético de HLA-B*5701 para avaliação de risco de hipersensibilidade ao abacavir.
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Diferença de custos
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 27. Características do modelo de custo-efetividade

Tipo de estudo	Custo-efetividade
População-alvo	Pessoas vivendo com HIV-1/Aids
Perspectiva de análise	Sistema único de saúde (SUS)
Comparadores	Dolutegravir/ zidovudina/ lamivudina
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicado
Medidas de efetividade	Sobrevida
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos e custos associados ao tratamento de Aids
Moeda	Real (R\$)

Modelo escolhido	Diferença de custos
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas

Fonte: Elaboração própria.

MÉTODOS

População-alvo

O estudo incluiu indivíduos com diagnóstico de HIV-1, com ou sem resposta virológica.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

Comparadores

Os comparadores escolhidos para a ACM foram com base nos resultados de eficácia e segurança dos ECRs, que avaliaram o uso do bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida em comparação às seguintes TARVs:

- DTG/3TC/ABC;
- DTG/3TC;
- DTG/DRV+RTV.

Para o modelo de custo-efetividade, o esquema comparador foi DTG/AZT/3TC.

Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado foi um ano de acompanhamento.

Taxa de desconto

Devido ao curto horizonte temporal, não foi considerada a aplicação de desconto.

Estimativa de recursos e custos

No modelo de custo-minimização foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Para a comparação com esquema com ABC, foi inserido o custo do teste genético para detecção de hipersensibilidade ao fármaco (

Quadro 28).

Quadro 28. Custos inseridos ao modelo de custo-minimização

Parâmetro	Custo unitário	Fonte
Custo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida	R\$ 10,44 ^a	BPS – consulta maio de 2025
Abacavir sulfato comprimido 300 mg	R\$1,82	BPS – consulta maio de 2025
Lamivudina comprimido 150 mg	R\$0,67	BPS – consulta maio de 2025

Dolutegravir comprimido 50 mg	R\$4,46	BPS – consulta maio de 2025
Zidovudina + lamivudina comprimido 300 mg + 150 mg	R\$1,22	BPS – consulta maio de 2025
Darunavir comprimido 800 mg	R\$10,06	BPS – consulta maio de 2025
Ritonavir comprimido 100 mg	R\$1,07	BPS – consulta maio de 2025
Teste genético HLA-B*5701	R\$244,02	Informado pela área técnica.

a) Proposta comercial encaminhada pela empresa Gilead em 04/03/2024, considerando uma população de 25.500 pacientes.

NOTA: Considerando que o valor obtido pelo SIGTAP considera os custos federais, foi realizada uma análise de sensibilidade aplicando aos custos extraídos do SIGTAP o fator de correção de 2,8¹³⁷.

Fonte: Elaboração própria.

Para o modelo de custo-efetividade, foram considerados os custos associados à TARV, tratamento de Aids em decorrência da falha virológica, custo com exames laboratoriais de monitoramento periódicos. Os custos inseridos no modelo foram verificados no BPS em maio de 2025 (

Quadro 29).

Quadro 29. Custos inseridos ao modelo de custo-efetividade - Tratamento de Aids

Infecções oportunistas na Aids	Probabilidade	Custo unitário	Custo subtotal/total
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 386,53
Tuberculose	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 71,16
Candidíase orofaríngea	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 31,57
Candidíase esofágica	28,80%	-	-
Fluconazol 200 a 400 mg/dia VO por 14 dias (28 comprimidos)	-	R\$ 5,32	R\$ 148,96
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 42,90

Citomegalovírus	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 538,15
Dermatite	4,40%	-	-
Cetoconazol 2% shampoo (01 frasco ao todo)	-	R\$ 5,02	R\$ 5,02
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 0,22
Herpesvírus	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 6,38
Toxoplasmose	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 31,35
Meningite criptocócica	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
Flucitosina: 100 mg/kg/dia, via oral, de 6 em 6 horas por 14 dias (840 comprimidos/ dia)b	-	-	-
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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 1.389,41
Sarcoma de Kaposi	6,00%	-	-
Doxorrubicina 20mg/m ² 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 ² a cada 2 semanas mediana de duração de 8,9 meses (12 frascos no total)	-	R\$ 63,30	R\$ 759,60
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 102,64
Pneumonia bacteriana	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
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 1,04
Histoplasmose	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).	-	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).	10-20%	R\$ 1,27	R\$ 1.854,20
Custo total x probabilidade (1 ano)	-	-	R\$ 6.046,20
Custo total da Aids em 1 ano			R\$ 8.653,93

NOTA: Todos os custos de medicamentos foram extraídos do BPS.

Fonte: Elaboração própria.

Relatório preliminar

Quadro 30. Custos inseridos ao modelo de custo-efetividade

Custo	Utilizado	Fonte
Custo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida (anual)	R\$ 3.810,60	Nota técnica nº 86/2024 – CGAHV/DATHI/SVSA/MS
Custo Dolutegravir/zidovudina/lamivudina (anual)	R\$ 2.518,50	BPS – consulta maio de 2025
Custo TAR após falha – dolutegravir/ abacavir/ lamivudina (anual)	R\$ 3.445,60	BPS – consulta maio de 2025
Custo Aids	R\$ 8.653,93	BPS – consulta maio de 2025
Custo exame laboratorial para controle de falha virológica	R\$ 18,00	SIGTAP 02.02.03.107-1 - quantificação de RNA do HIV-1

Fonte: Elaboração própria.

Parâmetros

Para o modelo de custo-efetividade foi considerado os desfechos associados a não resposta virológica e suas consequências, como por exemplo a falha virológica e consequentemente o óbito por Aids. Com objetivo de parrear os estudos, para o modelo de custo-efetividade foi escolhido o estudo de Wohl et al., 2018 que avaliou PVHA em uso de BIC/TAF/FTC em 96 semanas. A resposta virológica e falha terapêutica associada ao esquema DTG/3TC/AZT foi extraída do estudo de Paton et al., 2022 que também acompanhou PVHA por 96 semanas.

As probabilidades de Aids, dado a falha virológica (>200 cópias de RNA-HIV-1) adotou a premissa que, pacientes com <350 células CD4+ possuem maior risco de Aids dado a associação a menores taxas de resposta a TARV¹³⁸. A mesma premissa foi aplicada a probabilidade de óbito na Aids considerado a partir da contagem de células CD4+ <350 células (Quadro 31).

Quadro 31. Probabilidades utilizadas na análise de custo-efetividade

Probabilidades gerais	Valor utilizado	Fonte
Resposta virológica Bictegravir, entricitabina e tenofovir alaf.	88,00%	Wohl et al., 2018 - 96 semanas
Resposta virológica Dolutegravir, zidovudina e lamivudina	77,000%	Paton et al., 2022 - 96 semanas
Aids	12,300%	Holkmann et al., 2005
óbito na Aids	9,28%	Ledergerber et al., 2005
Quantidade exame laboratorial para controle de falha virológica	1	PCDT HIV 2024
Falha virológica Bictegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida	0,47%	Sax et al., 2023
Falha virológica Dolutegravir, zidovudina e lamivudina	14,00%	Paton, 2022 - 96 semanas

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade

Para a ACM, foi realizada a análise de sensibilidade determinística com o objetivo de apresentar possíveis variações no custo do tratamento anual das TARVs comparadas. A análise considerou a variação de $\pm 20\%$ sobre o valor basal. Para o BIC/TAF/FTC, foi considerado como valor máximo o preço CMED PMVG 18%, de R\$114,47 (Quadro 32).

Quadro 32. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística - custo-minimização

Probabilidades gerais	Determinístico	Mínimo	Máximo
Custo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida ^a	10,44	8,35	114,47*
Custo dolutegravir	4,46	3,57	5,35
Custo abacavir	3,64	2,912	4,368
Custo lamivudina	0,67	1,072	1,608
Custo darunavir	10,07	8,056	12,08
Custo ritonavir	1,07	0,856	1,28
Fator de correção custos ^b	2,8	1	2,8
Custo Teste genético HLA-B*5701	244,02	195,22	292,82

a. Comprimido associado.

b. Aplicado somente aos procedimentos SIGTAP.

*CMED PMVG 18% 09/2024.

Fonte: Elaboração própria.

Para o modelo de custo-efetividade, foram realizadas análises de sensibilidade determinística. O modelo determinístico adotou a variação de 20% dos parâmetros (Quadro 33).

Quadro 33. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística - custo-efetividade

Probabilidades gerais	Valor utilizado	Min	Max
Resposta virológica Bictegravir, entricitabina e tenofovir alaf.	88,00%	0,7040	1,056
Resposta virológica Dolutegravir, zidovudina e lamivudina	77,000%	0,6160	0,924
Prob. De Aids	12,300%	0,0984	0,148
Prob. De óbito na Aids	9,28%	0,0742	0,111
Custo Bictegravir, entricitabina e tenofovir alaf. anual	R\$ 3.810,60	3048,4800	4572,720
Custo Dolutegravir, zidovudina e lamivudina	R\$ 2.518,50	2014,8000	3022,200
Custo ARV segunda linha (pós falha) anual	R\$ 3.445,60	2756,4800	4134,720
Custo Aids	R\$ 8.653,93	6923,1440	10384,716
Fator de correção custos	1,00	1,0000	2,800
Custo exame laboratorial para controle de falha virológica	R\$ 18,00	14,4000	21,600
Quantidade exame laboratorial para controle de falha virológica	R\$ 1,00	1,0000	6,000
Prob. Falha virológica Bictegravir, entricitabina e tenofovir al	0,47%	0,0038	0,006
Prob. Falha virológica Dolutegravir, zidovudina e lamivudina	14,00%	0,1120	0,168

Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

A ACM demonstrou que o custo da coformulação com BIC foi superior quando comparado ao esquema com DTG/ABC/3TC, com aumento de R\$120,98 no custo. Comparado ao esquema DTG/3TC, o esquema BIC/TAF/FTC demonstrou um aumento de R\$1.938,15. Para a comparação com DTG/DRV+RTV, foi identificada uma redução de R\$1.883,40 (

Quadro 34).

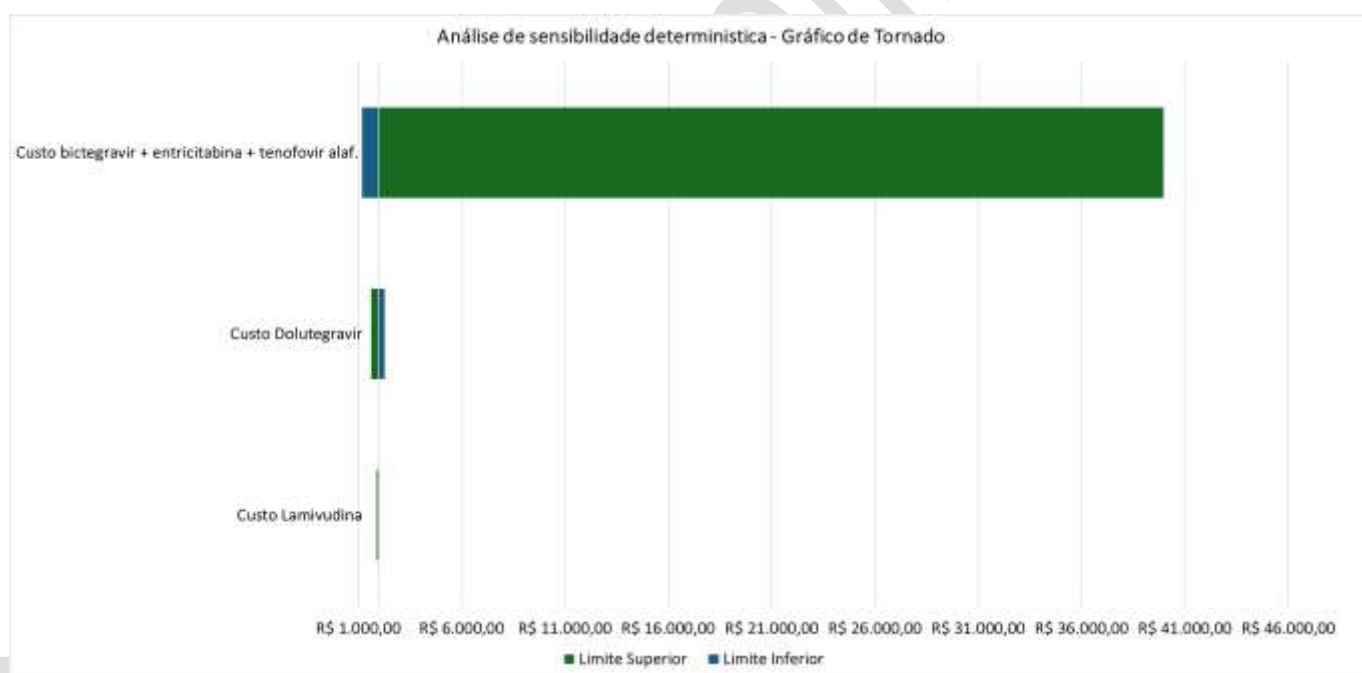
Quadro 34. Custo anual dos esquemas

Tratamentos	Resultado custo-minimização (custo anual)
BIC/TAF/FTC	R\$ 3.810,60
DTG/ABC/3TC	R\$ 3.689,62
DTG/DRV+RTV	R\$ 5.694,00
DTG/3TC	R\$ 1.872,45

Legenda: DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/abacavir /lamivudina; DTG/3TC: Dolutegravir/ lamivudina; BIC/TAF/FTC: Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; DTG/DRV+RTV: Dolutegravir/ darunavir/ ritonavir,
Fonte: Elaboração própria.

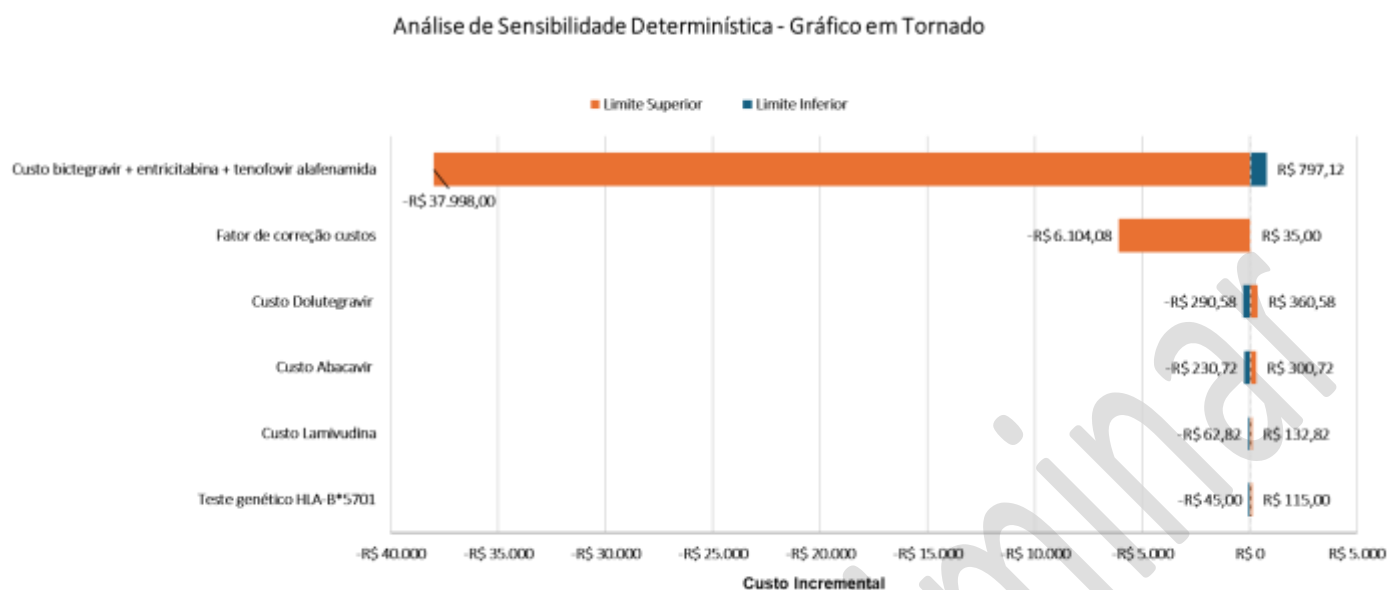
A análise de sensibilidade demonstrou que em ambos os esquemas o custo do BIC/TAF/FTC no PMVG de 18% (R\$114,47 por unidade) é a variável com maior impacto no modelo (**Figura 17** e **Figura 18**).

Figura 17. Análise de sensibilidade determinística bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida versus dolutegravir/lamivudina



Fonte: Elaboração própria.

Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida versus dolutegravir/abacavir/lamivudina.



Fonte: Elaboração própria.

Avaliação de custo-efetividade

O modelo de custo-efetividade resultou em um RCEI de R\$26.230.155,20 por morte evitada e uma efetividade incremental de 0,04% com a incorporação do BIC/FTC/TAF (Tabela 4).

Tabela 4. Resultado Custo-efetividade Dolutegravir, zidovudina e lamivudina comparado ao bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

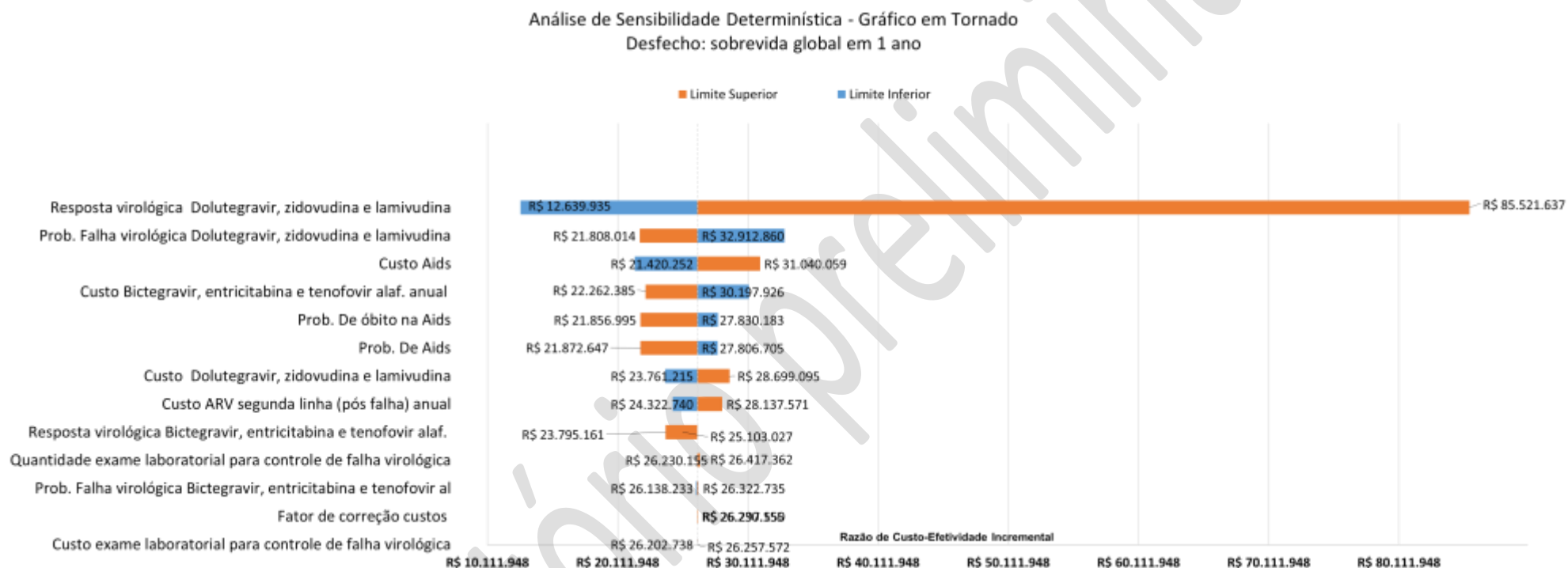
Intervenção	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
DTG/AZT/3TC	16.646,74	-	99,96%	-	-
BIC/FTC/TAF	7.174,87	9.471,87	100,00%	0,04%	26.230.155,20

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida; DTG/AZT/3TC: Dolutegravir, zidovudina e lamivudina

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que a resposta virológica e a falha virológica associada ao esquema BIC/FTC/TAF comparado DTG/AZT/3TC foram os parâmetros com maior impacto na RCEI (Figura 19).

Figura 19. Diagrama de tornado Dolutegravir, zidovudina e lamivudina comparado ao bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.



Fonte: Elaboração própria.

Limitações

Os modelos apresentados acima possuem limitações inerentes aos comparadores utilizados para estimar a ACM e ACE.

- Para o modelo de ACM com o comparador DTG/DRV+RTV, não foram encontrados estudos com comparação direta, portanto, considerou-se como premissa para construção do modelo os resultados dos estudos pivotais de cada esquema terapêutico separadamente. Para a escolha do estudo mais adequado, foram verificadas as características da população de PVHA de modo que fosse o mais pareada possível com a população em uso do esquema com bictegravir. Ambos os estudos escolhidos avaliaram a resposta virológica e falha virológica no mesmo tempo de acompanhamento.
- O modelo de ACE também foi conduzido por meio de comparação indireta, uma vez que não existem estudos que comparem diretamente PVHA em uso do esquema BIC/FTC/TAF e DTG/AZT/3TC. Para escolha do modelo, foi considerado o estudo com a população com características similares a população em uso do BIC/FTC/TAF e com mesmo tempo de acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Mario Stevenson. HIV-1 pathogenesis [Internet]. Nature medicine. 2003 [cited 2024 May 8]. p. 853–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0703-853>
2. 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.
3. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. Clin Dermatol. 2000;18(4):389–99.
4. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(4):809–26.
5. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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.
6. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. Huang MH, editor. Dis Markers. 2022 May 31;2022:1–10.
7. Rappaport J. Perspectives in HIV pathogenesis, treatment, and prevention. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003 Jan;57(1):1–3.
8. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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
9. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). O caminho que põe fim à AIDS - Relatório global UNAIDS [Internet]. 2023. p. 1–16. Available from: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2023/07/JC3082_GAU2023-ExecSumm_v2_embargoed_PT_VF_Revisada-EA.pdf
10. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 8]. p. 1–84. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>
11. Jorge Castejon M, Hernandez Granato CF, De Freitas Oliveira CA. Diagnóstico sorológico da infecção por HIV/aids no Brasil. BEPA Boletim Epidemiológico Paulista. 2022 Oct 18;19:1–39.
12. 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.
13. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. Clinical and Vaccine Immunology. 2016;23(4):249–53.

14. Saúde M sa. PCDT HIV-1 - Módulo 1: Manejo em Adultos [Internet]. 2023 [cited 2024 May 23]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
15. Brasil M da Saúde. 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;l.
16. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF. 2022;
17. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV. PORTARIA SECTICS/MS Nº 75, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023;
18. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica. Brasília - DF; 2021.
19. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection - PubMed. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2025 Jul 10];373(9):795–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192873/>
20. Jespersen NA, Axelsen F, Dollerup J, Nørgaard M, Larsen CS. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. HIV Med [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(6):478–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645000/>
21. Coetzee L, Bogler L, De Neve JW, Bärnighausen T, Geldsetzer P, Vollmer S. HIV, antiretroviral therapy and non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: empirical evidence from 44 countries over the period 2000 to 2016. J Int AIDS Soc [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353831/>
22. Castilho JL, Escuder MM, Veloso V, Gomes JO, Jayathilake K, Ribeiro S, et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. J Int AIDS Soc [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697950/>
23. Chang D, Esber A, Dear N, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, et al. Non-communicable diseases in older people living with HIV in four African countries: a cohort study. Lancet HIV [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9:S5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304847/>
24. Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DMC, Landay AL, Albin A, et al. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292210/>

25. Organização Mundial da Saúde (OMS-WHO). Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection [Internet]. 2nd ed. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. World Health Organization; 2016 [cited 2025 Jul 10]. XXXii. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
26. Kanfers S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];3(11):e510–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658869/>
27. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Jul 10];333(7):609–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616604/>
28. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical pharmacology in HIV therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Jul 10];14(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844056/>
29. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2025 Jul 10];33(9):1455–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932951/>
30. Dravid A, Morkar D, Prasad D, Ramapuram JT, Patel KV, Naik KS, et al. A Phase IV Study on Safety, Tolerability and Efficacy of Dolutegravir, Lamivudine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve Adult Indian Patients Living with HIV-1. *Pragmat Obs Res* [Internet]. 2022 Aug [cited 2025 Jul 10];13:75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975180/>
31. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Jul 10]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
32. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2025 Jul 10];71(8):1920–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905383/>

33. Pérez-González A, Suárez-García I, Ocampo A, Poveda E. Two-Drug Regimens for HIV—Current Evidence, Research Gaps and Future Challenges. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 433 [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2025 Jul 10];10(2):433. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/433/htm>
34. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];33(11):1739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180906/>
35. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];35(12):1957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115650/>
36. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240419/>
37. Kline ER, Bassit L, Hernandez-Santiago BI, Detorio MA, Liang B, Kleinhenz DJ, et al. Long-term exposure to AZT, but not d4T, increases endothelial cell oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jul 10];9(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067249/>
38. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: A cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2025 Jul 10];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078761/>
39. Hennessy F, Prajapati G, Salmon P, Holbrook T, Tadese BK. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Effect on Quality of Life among Persons with HIV in the United States using Real-World Data. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2025 Jul 10];10(Suppl 2):ofad500.1445. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10678216/>
40. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naïve HIV patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jul 10];23(5):351–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648890/>
41. Vidal JE, Santos AMR dos, Peixoto de Miranda ÉJF, Segurado AC. Long-term virologic and immunologic responses on darunavir/ritonavir – containing regimens among highly antiretroviral therapy-experienced patients: 7-year follow-up of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];21(6):680–1. Available from: <https://www.bjid.org.br/en-long-term-virologic-immunologic-responses-on-articulo-S1413867017305858>

42. Matthews G, Jacoby S, Borok M, Eriobu N, Kaplan R, Kumarasamy N, et al. Dolutegravir plus boosted darunavir versus recommended standard-of-care antiretroviral regimens in people with HIV-1 for whom recommended first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy has failed (D2EFT): an open-label, randomised, phase 3b/4 trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];11(7):e436–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788744/>
43. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];9(6):e381–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460601/>
44. Vidal JE, Song ATW, Matos ML, Bartmann D, Anjos G dos, Miranda érique JP de, et al. High rate of virologic suppression with darunavir/ritonavir plus optimized background therapy among highly antiretroviral-experienced HIV-infected patients: results of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];17(1):41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012002632>
45. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Burkacka EF, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653541/>
46. Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, et al. Mechanism of Darunavir (DRV)’s high genetic barrier to HIV-1 resistance: A key V32I substitution in protease rarely occurs, but once it occurs, it predisposes HIV-1 To develop DRV resistance. *mBio* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511083/>
47. Vidal JE, Freitas AC, Song ATW, Campos S V., Dalben M, Hernandez A V. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Jul 10];15(3):245–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701830>
48. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug–Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];105(6):1362–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739315/>

49. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858869/>
50. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];50(11):942–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465879/>
51. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];7(6):e389–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504574/>
52. Garcia-Benayach. Incidence and severity of drug interactions before and after switching an retroviral therapy to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2021;26(5):255–63.
53. Rossi. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥ 65 years of age. *J Int AIDS Soc*. 2023;26(e26094).
54. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY®. 2024. p. 1–30.
55. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. *Biochem Pharmacol*. 2023 Nov;217:115862.
56. PubChem. Bictegravir [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bictegravir>
57. PubChem. Emtricitabine [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emtricitabine>
58. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016 Nov 28;50(11):942–52.
59. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Aug 1;63(4):449–55.
60. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979). 2020 Feb 14;367(6479):810–4.

61. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Apr;12(4):1567–90.
62. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
63. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phas. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
64. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
65. Gan L, Xie X, Fu Y, Yang X, Ma S, Kong L, et al. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir Plus Lamivudine for Switch Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Real-World Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(11):2581–93.
66. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023;12(24).
67. Mendoza I, Lázaro A, Espinosa A, Sánchez L, Horta AM, Torralba M. Effectiveness, durability and safety of dolutegravir and lamivudine versus bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a real-world cohort of HIVinfected adults. *PLoS One*. 2023;18(9 September):1–14.
68. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, McGrath EJ, Helström E, Liberty A, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):642–51.
69. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101991.
70. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-

- 1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferior. The Lancet. 2017;390(10107):2073–82.
71. Camici M, Gagliardini R, Lanini S, Del Duca G, Mondì A, Ottou S, et al. Rapid ART initiation with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(1).
72. Tenorio CH, Sequera S, Vivancos MJ, Vinuesa D, Collado A, Santos IDL, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line treatment in naïve HIV patients in a rapid-initiation model of care: BIC-NOW clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63:107164.
73. Abe K, Imamura J, Sasaki A, Suzuki T, Kamio S, Obara T, et al. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2024 Feb 28;10(1):13.
74. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in People With HIV Who Experienced Proximal Renal Tubulopathy on Tenofovir Disoproxil Fumarate. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021 Oct 1;88(2):214–9.
75. Surial B, Béguelin C, Chave JP, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Brief Report: Switching From TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected Individuals With Renal Dysfunction—A Prospective Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020 Oct 1;85(2):227–32.
76. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):1–8.
77. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381–93.
78. SMC. Análise BIKTARVY SMC [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>
79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Análise Biktarvy CADTH [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567 Biktarvy - CDEC Final Recommendation October 29%2C 2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567_Biktarvy_-_CDEC_Final_Recommendation_October_29%2C_2018.pdf)

80. (NICE) NI for H and CE. Análise BIKTARVY NICE [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID010-bictegravir-scope.pdf>
81. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Public Assessment Report for Bictegravir / Emtricitabine /Tenofovir alafenamide [Internet]. 2019. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>
82. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B24&fasesEstudo=2,3,4&situacoesEstudo=2,3,4>
83. Search for: Human Immunodeficiency Virus; HIV, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 2, 3, 4, Interventional studies, Study completion on or after 01/01/2020 | Card Results | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Human%20Immunodeficiency%20Virus;%20HIV&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
84. Clarivate [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
85. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
86. Site under maintenance | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
87. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
88. Homepage | NICE [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
89. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
90. Study Details | Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639311>
91. Study Details | A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896761>
92. Study Details | Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants

- Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896748>
93. Study Details | A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399551>
94. Study Details | A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542070>
95. Study Details | Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052>
96. Study Details | Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049>
97. Study Details | Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154747>
98. Study Details | Study Using CABENUVA™ for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, Administered in Infusion Centers (IC) or Alternate Sites of Administration (ASA) in the United States (U.S.) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982445>
99. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295772>
100. Study Details | A Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL, MK-8591A) for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (MK-8591A-054) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766501>
101. Study Details | A Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (ART) (MK-8591A-051) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05631093>

102. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233216>
103. Study Details | Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.75 mg) to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability in Treatment-Naïve Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233879>
104. Study Details | Evaluation of Long-Acting Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 in Treatment-experienced Adolescents and Children | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06749054>
105. Study Details | A Study of Teropavimab and Zinlirvimab in Combination With Capsid Inhibitor Lenacapavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729568>
106. Study Details | CABotégravir LENacapavir DUal Long Acting | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06657885>
107. Study Details | Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052996>
108. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Standard of Care in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630299>
109. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630286>
110. Study Details | Study to Evaluate Safety, Tolerance and Efficacy of ASC22 Combined With ART in Subjects With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05330143>
111. Study Details | A Clinical Trial of STP0404 in Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869643>
112. Study Details | Antiretrovirals Combined With Antibodies for HIV-1 Cure In Africa | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205602>

113. Study Details | Phase II Trial of ART + Dual bNABs vs. ART + Placebo During Primary HIV-1 Infection-impact on Post-ART Control | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300035>
114. Study Details | A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNABs). | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319367>
115. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
116. Study Details | A Study to Evaluate the Antiviral Effect, Safety and Tolerability of GSK3810109A in Viremic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871113>
117. Study Details | A Study to Investigate the Virologic Efficacy and Safety of VH3810109 + Cabotegravir Compared to Standard of Care (SOC) in Male and Female Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996471>
118. Study Details | VH4524184 Proof-of-Concept in Treatment-Naïve Adults Living With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06214052>
119. Study Details | CAR-T Cells for HIV Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046>
120. Study Details | Study of EBT-101 in Aviremic HIV-1 Infected Adults on Stable ART | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144386>
121. Study Details | Therapeutic Vaccination in Treated HIV Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606213>
122. Study Details | The Tatelo Plus Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508749>
123. Study Details | TMB-365 and TMB-380 in Suppressed HIV-1 Infected Individuals | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275998>
124. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or

- Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
125. Study Details | Proof of Concept Treatment Study of Orally Administered VH4004280 or VH4011499 in HIV-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039579>
126. Project information | Doravirine-islatravir for previously untreated HIV-1 infection [TSID12172] | Guidance | NICE.
127. doravirine | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/doravirine>
128. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
129. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023 Dec 18;12(24):7759.
130. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/AIDS THV e IST, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota técnica Nº 86/2024 - CGAHV/.DATHI/SVSA/MS [Internet]. Brasília; 2024 Apr [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=42615109&infra_...
131. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/379890/ea_medicamento_profissional.pdf/
132. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372.
133. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366.
134. Sharma A, Jin L, Wang X, Wang YT, Stresser DM. Developing an adult stem cell derived microphysiological intestinal system for predicting oral prodrug bioconversion and permeability in humans. *Lab Chip*. 2024 Jan;24(2):339–55.
135. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
136. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

137. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.
138. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023;
139. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
140. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2022.pdf>
141. Silva CM da, Peder LD de, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JJV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil. Blackard J, editor. PLoS One. 2018 Sep 7;13(9):e0203272.
142. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. Science (1979) [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2025 Aug 7];367(6479):810–4. Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.aay8015](https://doi/pdf/10.1126/science.aay8015)

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com
infecção pelo HIV

Junho de 2025

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário da associação bictegravir 50 mg/entricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), demandada pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGHA/DATHI/SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFGM), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do medicamento, na perspectiva do SUS.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da incorporação do BIC/FTC/TAF, no SUS, comparado aos esquemas atualmente disponíveis que seriam substituídos, se incorporado, para o tratamento da infecção pelo vírus HIV em PVHA.

MÉTODOS

Perspectiva

A Análise do Impacto Orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do SUS, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹³⁹.

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos (2026 a 2030), conforme as Diretrizes Metodológicas¹³⁹.

Preço da tecnologia avaliada

Conforme a Nota Técnica nº 86/2024-CGAHV/DATHI/SVSA/MS, em 4 de março de 2024, a fabricante Gilead Sciences apresentou uma proposta comercial para o BIC/FTC/TAF, com preço unitário de R\$10,44 por comprimido, condicionado ao tratamento de uma população de 25.500 pacientes.

Como a íntegra da proposta comercial não foi disponibilizada, esta análise de impacto orçamentário (AIO) considerou duas premissas:

1. Que a condição de volume se refere ao número de pacientes por ano, ou seja, seria necessário adquirir, anualmente, quantidade suficiente de BIC/FTC/TAF para tratar ao menos 25.500 pacientes, para que o preço de R\$10,44 fosse aplicado;
2. Que, uma vez atingido esse volume mínimo, o preço proposto se manteria estável ao longo dos cinco anos do horizonte temporal.

Dessa forma, esta AIO utilizou o preço apresentado na proposta comercial, desde que respeitada a condição estabelecida. No entanto, considerando a possibilidade de a população elegível não atingir o patamar de 25.500 pacientes ao ano durante o horizonte temporal avaliado, também foi adotado como referência o PMVG (com 18% de acréscimo de ICMS) divulgado pela CMED, no valor de R\$114,47 por comprimido. O

Quadro **35** apresenta um resumo dos preços considerados nesta AIO, conforme a participação da tecnologia no mercado ao longo do horizonte temporal proposto.

Relatório preliminar

Quadro 35. Custos considerados nesta AIO para o comprimido de BIC/FTC/TAF

Quantidade de pacientes/ano durante o horizonte temporal	Preço considerado por comprimido	Fonte
< 25.500	R\$ 114,47	CMED, maio de 2025
≥ 25.500	R\$ 10,44	Nota Técnica nº 86/2024-CGAHIV/DATHI/SVSA/MS

Fonte: Elaboração própria.

População

A população elegível para uso do BIC/FTC/TAF foi definida em Despacho da CGHA/DATH/SVSA/MS enviado em maio de 2025. Segundo o documento, seriam elegíveis: 1) todos os pacientes em uso de ABC+3TC+DTG; 2) todos os pacientes em uso de AZT/3TC+DTG; 3) todos os pacientes em uso de DRV/r+DTG pelo motivo de ocorrência de eventos adversos (não por terapia de resgate); 4) uma fração de 4,5% dos pacientes que, em uso de 3TC/DTG, não atingiriam supressão viral completa com tal esquema; 5) PVHA entre 6 e 17 anos; além daqueles em início de tratamento: 6) PVHA com 50 anos ou mais e 7) PVHA entre 6 e 17 anos.

Com relação aos pacientes em início de tratamento nas faixas etárias mencionadas (6 a 17 anos e a partir de 50 anos), o Despacho indica que, conforme os critérios de migração da terapia dupla estabelecidos no PCDT, é estimado que 85% desses indivíduos migrariam para o esquema 3TC/DTG após um ano de uso do BIC/FTC/TAF. O Quadro 36 apresenta detalha a quantidade de PVHA elegível ao BIC/FTC/TAF conforme estimativas da área técnica para o ano de 2025.

Quadro 36. População estimada pela área técnica conforme o Despacho enviado em maio de 2025

Subpopulação	Quantidade
Subpopulação para substituição do esquema	
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	7.731
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.300
Subpopulação para início de tratamento	
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900
Total	39.353

Legenda: PVHA: pessoas vivendo com HIV/Aids. TARV: terapia antirretroviral. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. DTG: dolutegravir. DRV: darunavir. RTV: ritonavir. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir desoproxila.

Fonte: Despacho da CGHA/DATH/SVSA/MS enviado em maio de 2025.

Considerando que a população com baixa viremia em uso de 3TC/DTG foi estimada em aproximadamente 100 mil PVHA, foram realizados ajustes para compatibilizar essa estimativa com o total de usuários de TARV em 2025, estimado em cerca de 250 mil pessoas. Assim, a estimativa de população elegível foi recalculada proporcionalmente, conforme detalhado no quadro a seguir:

Quadro 37. População estimada para o impacto orçamentário

Subpopulação	Quantidade
Subpopulação para substituição do esquema	
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	11.250
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.300
Subpopulação para início de tratamento	
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900
Total	42.872

Legenda: PVHA: pessoas vivendo com HIV/Aids. TARV: terapia antirretroviral. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. DTG: dolutegravir. DRV: darunavir. RTV: ritonavir. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir desoproxila.

Fonte: Adaptado do Despacho da CGHA/DATH/SVSA/MS enviado em maio de 2025.

Para os anos subsequentes dentro do horizonte temporal da análise (2026–2030), adotou-se a estratégia de manter o crescimento da população elegível proporcional ao aumento da população total em TARV. Inicialmente, foram coletados dados históricos sobre o número de PVHA em TARV nos últimos anos. A partir dessa base, projetou-se a evolução do número total de pessoas em TARV para os cinco anos seguintes.

Com a estimativa de PVHA em TARV para o ano de 2025, foram calculadas as proporções que cada grupo elegível ao BIC/FTC/TAF representava em relação ao total. Essas proporções foram mantidas nos anos seguintes, resultando em estimativas populacionais ajustadas ao crescimento anual da população em TARV. Os resultados dessa projeção encontram-se no Quadro 38. **Projeção da população elegível durante o horizonte temporal** Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 38. Projeção da população elegível durante o horizonte temporal

Dados aferidos	2021	2022	2023	2024	2025
PVHA em TARV no Brasil	702.108	735.281	782.551	827.131	857.488
<i>Grupos para substituição do esquema</i>					
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	-	-	-	-	6.346 (0,74%)
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	-	-	-	-	3.146 (0,37%)
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	-	-	-	-	9.130 (1,06%)
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	-	-	-	-	11.250 (1,31%)
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	-	-	-	-	2.300 (0,27%)
<i>Grupos para início de tratamento</i>					
PVHA com idade ≥ 50 anos	-	-	-	-	Até 9.800 (1,14%)
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	-	-	-	-	Até 900 (0,10%)
Dados projetados	2026	2027	2028	2029	2030
PVHA em TARV no Brasil	895.252	933.017	970.782	1.008.546	1.046.343
<i>Grupos para substituição do esquema</i>					
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.625	6.905	7.184	7.464	7.744
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.285	3.423	3.562	3.700	3.839
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.532	9.934	10.336	10.738	11.141
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	11.745	12.241	12.736	13.232	13.728

Dados aferidos	2021	2022	2023	2024	2025
PVHA que responderiam a BIC/FTC/TAF no 1º ano de tto	-	1.605	3.210	4.815	6.420
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.401	2.503	2.604	2.705	2.807
Grupos para início de tratamento					
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800	9.800	9.800	9.800	9.800
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900	900	900	900	900

Legenda: PVHA: pessoas vivendo com HIV/Aids. TARV: terapia antirretroviral. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. DTG: dolutegravir. DRV: darunavir.

RTV: ritonavir. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir desoproxila; tto: tratamento.

Fonte: Brasil, 2023¹⁴⁰

Custos de tratamento

Para a tecnologia avaliada, BIC/FTC/TAF, quando o alcance da quantidade mínima de pacientes ao ano (25.500) fosse atingida, foi considerado como preço unitário de cada comprimido o valor de R\$10,44 com custo anual do tratamento de R\$3.810,60 por paciente. Na possibilidade de não alcançar a quantidade mínima de pacientes definida pela proposta comercial, o preço por comprimido de R\$114,47 com custo anual de R\$41.781,55 por paciente foi considerado.

Como tecnologia substitutiva, propõe-se que a coformulação com BIC, ao ser incorporada, substitua tratamentos em curso e novos tratamentos de PVHA em TARV. Os esquemas ARVs desses tratamentos (são eles: ABC+3TC+DTG, AZT/3TC+DTG, DRV/r+DTG, 3TC/DTG e TDF/3TC+DTG) variam tanto em custos quanto em quantidade de usuários. Por isso, para o comparador, considerando os esquemas atualmente disponíveis, foi realizada uma média dos custos anuais de cada esquema (por paciente) a ser substituído ponderada pela quantidade de PVHA que os utilizam. Dessa forma, o custo anual do tratamento comparador foi definido em R\$3.007,14, resultado da média ponderada. O Quadro 397 apresenta os custos dos esquemas que seriam substituídos e o preço unitário de cada ARV que compõe os esquemas. O Quadro 40. **Cálculo do custo médio dos antirretrovirais a serem substituídos ponderada pela quantidade de usuários de cada esquema.**

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG via base Banco de Preços em Saúde.

Quadro 40. Cálculo do custo médio dos antirretrovirais a serem substituídos detalha a média ponderada calculada que resultou no custo anual do tratamento comparador.

Quadro 39. Custos dos esquemas antirretrovirais a serem substituídos pelo bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida

Parâmetro	Custos		
	Unitário	Diário/paciente	Anual/paciente
Antirretrovirais			
Abacavir sulfato comprimido 300 mg (ABC)	R\$1,82	-	-
Lamivudina comprimido 150 mg (3TC)	R\$0,67	-	-
Dolutegravir comprimido 50 mg (DTG)	R\$4,46	-	-
Zidovudina + lamivudina comprimido 300 mg + 150 mg (AZT/3TC)	R\$1,22	-	-
Lamivudina 300 mg + dolutegravir 50 mg(3TC+DTG)	R\$5,30	-	-
Darunavir comprimido 800 mg (DRV)	R\$10,06	-	-

Parâmetro	Custos		
	Unitário	Diário/paciente	Anual/paciente
Antirretrovirais			
Ritonavir comprimido 100 mg (R)	R\$1,07	-	-
Tenofovir desoproxila + lamivudina comprimido (300 mg + 300 mg) (TDF/3TC)	R\$2,24	-	-
Esquemas a serem substituídos			
ABC 2x ao dia + 3TC 2x ao dia + DTG 1x ao dia	-	R\$9,44	R\$3.445,60
AZT/3TC 2x ao dia + DTG 1x ao dia	-	R\$6,90	R\$2.518,50
DRV 1x ao dia + RTV 1x ao dia + DTG 1x ao dia	-	R\$15,59	R\$5.690,35
TDF/3TC 1x ao dia + DTG 1x ao dia	-	R\$6,70	R\$2.445,50
3TC/DTG 1x ao dia	-	R\$5,30	R\$1.934,50

Nota: o custo unitário de cada comprimido refere-se ao menor custo identificado nas compras que ocorreram durante o período de 12/11/2021 a 12/05/2025. Consulta realizada em 12/05/2025.

Legenda: PVHA: pessoas vivendo com HIV/Aids. TARV: terapia antirretroviral. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. DTG: dolutegravir. DRV: darunavir. RTV: ritonavir. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir desoproxila;

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG via base Banco de Preços em Saúde.

Quadro 40. Cálculo do custo médio dos antirretrovirais a serem substituídos ponderada pela quantidade de usuários de cada esquema.

Média dos custos anuais dos esquemas atuais ponderada pela quantidade de indivíduos em uso das combinações		
Subpopulação	Quantidade	Custo anual
Subpopulação para substituição do esquema		
PVHA usuárias de AZT/3TC+DTG	6.346	R\$ 2.518,50
PVHA usuárias de ABC+3TC+DTG	3.146	R\$ 3.445,60
PVHA usuárias de DRV/r+DTG (não por resgate)	9.130	R\$ 5.690,35
PVHA usuárias de 3TC/DTG que mantêm baixa viremia	11.250	R\$ 1.934,50
PVHA com idade entre 6 e 17 anos potenciais	2.300	R\$ 2.945,55
Subpopulação para início de tratamento		
PVHA com idade ≥ 50 anos	9.800	R\$ 1.934,50
PVHA com idade entre 6 e 17 anos	900	R\$ 2.945,55
Total	42.872	-
Média ponderada		R\$ 3.007,14

Nota: O custo anual das PVHA que iniciaram TARV com esquemas baseados em ABC ou AZT sem TDF é resultado da média entre os esquemas ABC+3TC+DTG e AZT/3TC+DTG multiplicado pela quantidade de usuários dos dois esquemas.

Legenda: PVHA: pessoas vivendo com HIV/Aids. TARV: terapia antirretroviral. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. DTG: dolutegravir. DRV: darunavir. RTV: ritonavir. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir desoproxila.

Fonte: Despacho interno da CGHA/DATH/SVSA/MS. Dados não publicados; Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde e Silva et al., (2018)¹⁴¹ e BPS 05/2025.

Cenários de impacto orçamentário

Foram considerados os custos com e sem a incorporação do BIC/FTC/TAF para estimar o impacto orçamentário. Para cada uma das estimativas de população elegível, adotaram-se dois padrões de participação de mercado (market share): moderado e arrojado.

O cenário moderado considerou um aumento anual de 7,5% na participação do BIC/FTC/TAF, até atingir 75% de market share ao final do quinto ano. Já o cenário arrojado partiu de uma participação inicial de 50% no primeiro ano, com crescimento de 10% ao ano, alcançando 90% no quinto ano (Quadro 41).

Relatório preliminar

Quadro 41. Market share aplicado à AIO

Dados projetados	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário moderado					
População elegível em uso de BIC/FTC/TAF	45,0%	52,5%	60,0%	67,5%	75,0%
População elegível em uso dos tratamentos atuais	55,0%	47,5%	40,0%	32,5%	25,0%
Cenário arrojado					
População elegível em uso de BIC/FTC/TAF	50,0%	60,0%	70,0%	80,0%	90,0%
População elegível em uso dos tratamentos atuais	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%	10,0%

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

Fonte: Elaboração própria.

RESULTADOS

A partir da população elegível definida para o ano de 2025, segundo dois padrões de *market share* diferentes, chegou-se à estimativa da projeção da população elegível para o BIC/FTC/TAF para os próximos anos. O Quadro 42 apresenta os valores de população elegível estimados nos dois cenários durante o horizonte temporal.

Quadro 42. Estimativa de população elegível ao uso do BIC/FTC/TAF conforme padrão de *market share* definido

Cálculo – dados incidentes					
Dados projetados – cenário moderado	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível em uso de BIC/FTC/TAF	19.930	24.838	30.200	36.014	42.283
População elegível em uso dos tratamentos atuais	24.359	22.473	20.133	17.340	14.094
Dados projetados – cenário arrojado	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível em uso de BIC/FTC/TAF	22.144	28.386	35.233	42.684	50.740
População elegível em uso dos tratamentos atuais	22.144	18.924	15.100	10.671	5.638

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com a AIO, para este cálculo de população elegível, no cenário moderado, o impacto orçamentário incremental pode variar entre R\$772.773.984,58 e R\$33.972.864,77 no primeiro e quinto ano. Em cinco anos, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$1.823.031.976,20 (Quadro 43 e

Figura 20). No cenário arrojado, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$858.637.760,65 e 40.767.437,72, no primeiro e quinto ano. O acumulado em cinco anos foi de R\$984.815.309,60 (Quadro 44. Figura 21).

É importante destacar que, para que o cenário de impacto orçamentário com população elegível inicial de 42.872 PVHA seja possível, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) deve incluir em sua recomendação final as situações em que o BIC/FTC/TAF seria indicado. Ou seja, este cenário implica numa recomendação do Comitê alinhada à população definida para o cálculo da estimativa populacional.

Quadro 43. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário moderado

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário moderado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	133.182.924,93	142.270.171,70	151.357.418,47	160.444.665,24	169.535.566,43	756.790.746,77
Cenário moderado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	905.956.909,52	1.105.355.107,58	175.621.566,54	189.380.708,14	203.508.431,19	2.579.822.722,96
Custo com BIC/FTC/TAF	832.706.300,80	1.037.776.776,02	115.078.599,15	137.236.191,94	161.124.539,59	2.283.922.407,50
Custo com os tratamentos atuais	73.250.608,71	67.578.331,56	60.542.967,39	52.144.516,20	42.383.891,61	295.900.315,47
Impacto orçamentário incremental	772.773.984,58	963.084.935,88	24.264.148,07	28.936.042,90	33.972.864,77	1.823.031.976,20

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

Fonte: Elaboração própria.

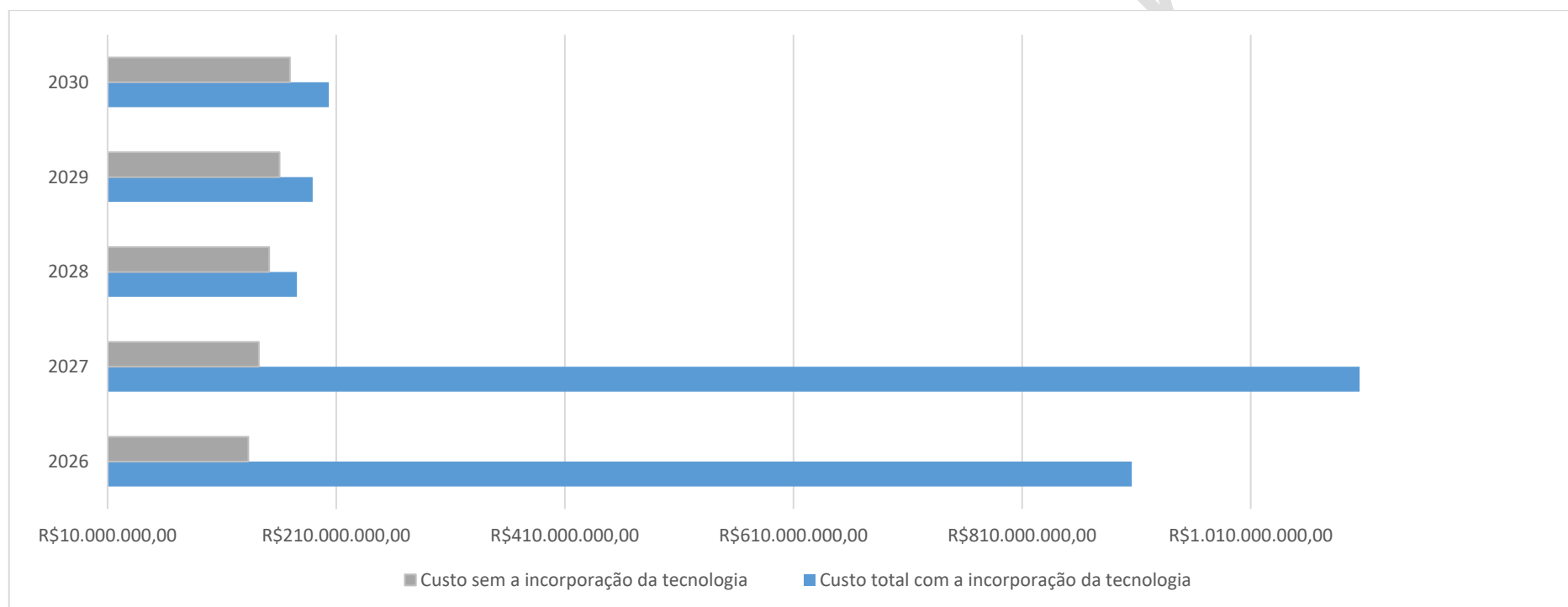
Quadro 44. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário arrojado

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário arrojado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	133.182.924,93	142.270.171,70	151.357.418,47	160.444.665,24	169.535.566,43	756.790.746,77
Cenário arrojado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	991.820.685,58	165.077.540,82	179.665.591,22	194.739.234,60	210.303.004,15	1.741.606.056,37
Custo com BIC/FTC/TAF	925.229.223,11	108.169.472,14	134.258.365,68	162.650.301,55	193.349.447,50	1.523.656.809,99
Custo com os tratamentos atuais	66.591.462,47	56.908.068,68	45.407.225,54	32.088.933,05	16.953.556,64	217.949.246,38
Impacto orçamentário incremental	858.637.760,65	22.807.369,12	28.308.172,75	34.294.569,36	40.767.437,72	984.815.309,60

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

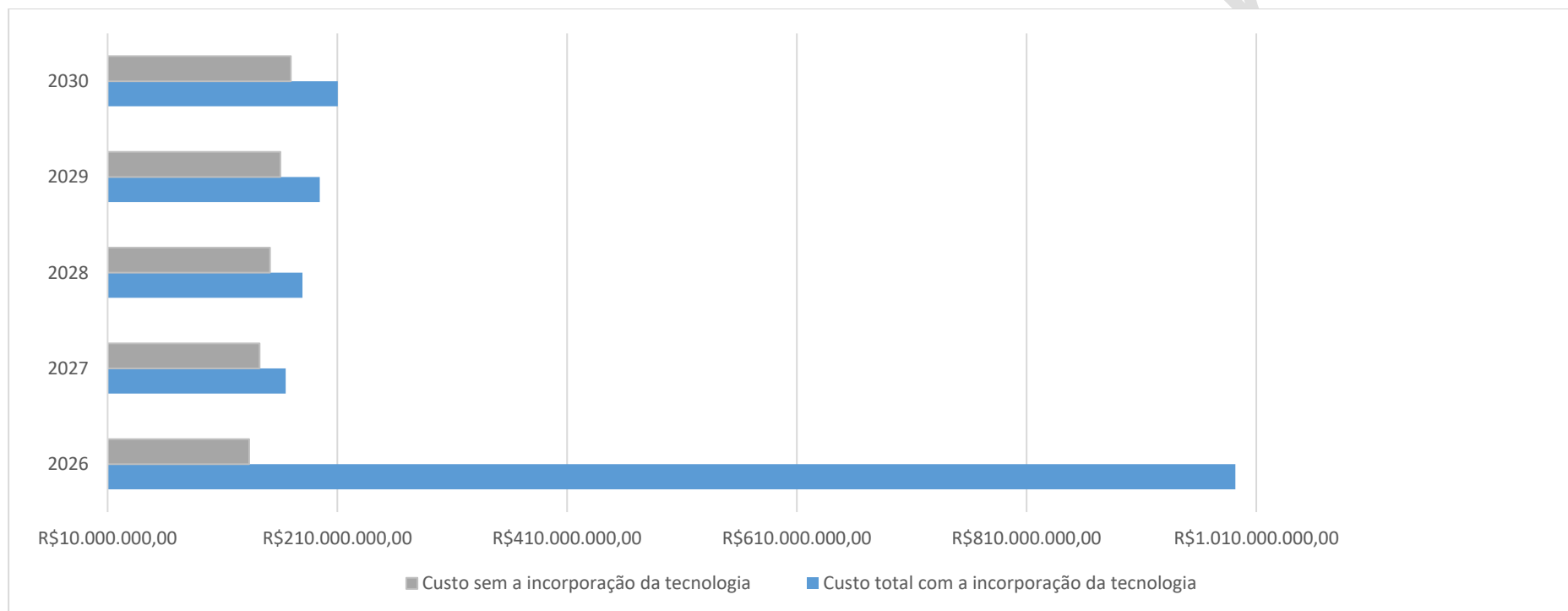
Fonte: Elaboração própria.

Figura 20. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário moderado



Fonte: Elaboração própria.

Figura 21. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário arrojado



Fonte: Elaboração própria.

Cenário adicional

Foi construído ainda um cenário adicional em que o preço do BIC/FTC/TAF foi fixado em R\$10,44 por comprimido, preço da proposta comercial, independentemente da quantidade da população de PVHA anual em tratamento.

No cenário moderado, o impacto orçamentário incremental poderia variar entre R\$17.792.158,48 e R\$40.767.437,72 no primeiro e quinto ano, respectivamente. Em cinco anos, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$143.969.707,430 (Quadro 45 e Figura 22). No cenário arrojado, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ R\$17.792.158,48 e R\$40.767.437,72, no primeiro e quinto ano. O acumulado em cinco anos foi de R\$143.969.707,43 (Quadro 46 e Figura 23).

Quadro 45. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional moderado

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário moderado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	133.182.924,93	142.270.171,70	151.357.418,47	160.444.665,24	169.535.566,43	756.790.746,77
Cenário arrojado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	149.195.867,56	162.226.619,68	175.621.566,54	189.380.708,14	203.508.431,19	879.933.193,12
Custo com BIC/FTC/TAF	75.945.258,85	94.648.288,12	115.078.599,15	137.236.191,94	161.124.539,59	584.032.877,65
Custo com os tratamentos atuais	73.250.608,71	67.578.331,56	60.542.967,39	52.144.516,20	42.383.891,61	295.900.315,47
Impacto orçamentário incremental	16.012.942,63	19.956.447,98	24.264.148,07	28.936.042,90	33.972.864,77	123.142.446,35

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

Fonte: Elaboração própria.

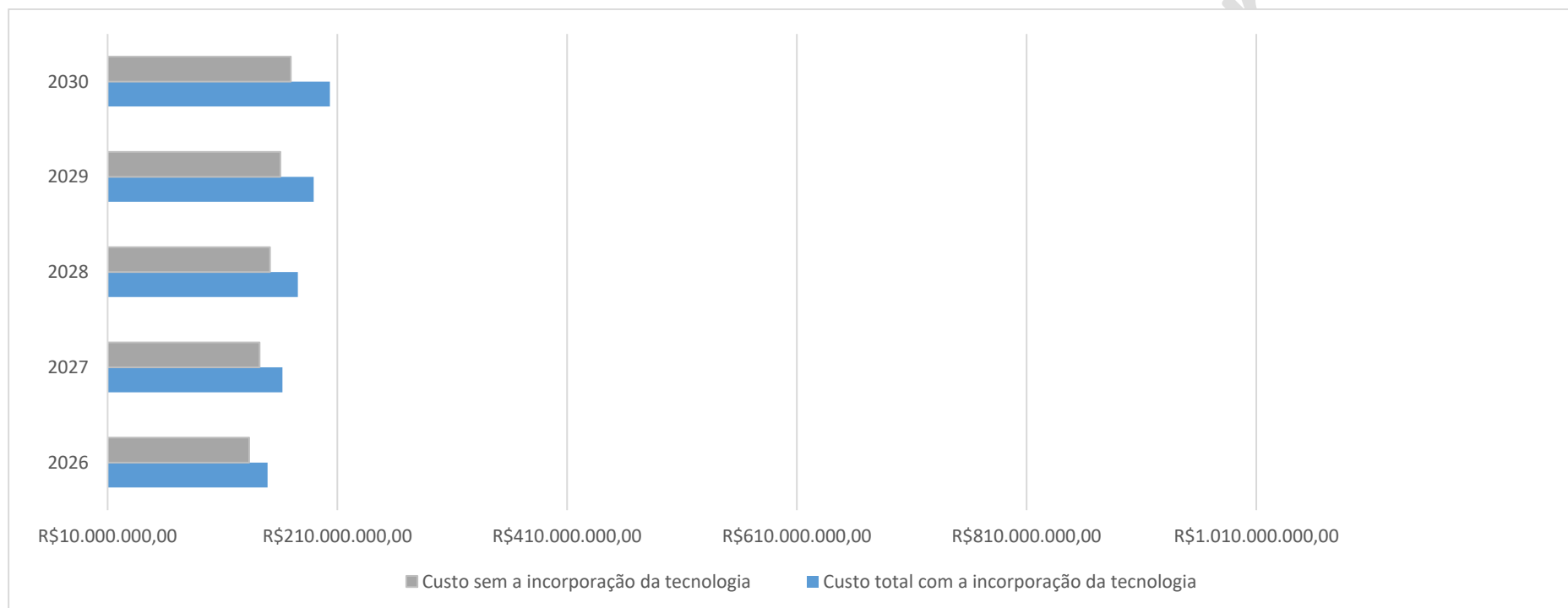
Quadro 46. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional arrojado

Dados projetados	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em 5 anos (R\$)
Cenário arrojado - sem a incorporação						
Custo com os tratamentos atuais	133.182.924,93	142.270.171,70	151.357.418,47	160.444.665,24	169.535.566,43	756.790.746,77
Cenário arrojado - com a incorporação						
Custo total com a incorporação	150.975.083,41	165.077.540,82	179.665.591,22	194.739.234,60	210.303.004,15	900.760.454,20
Custo com BIC/FTC/TAF	84.383.620,94	108.169.472,14	134.258.365,68	162.650.301,55	193.349.447,50	682.811.207,82
Custo com os tratamentos atuais	66.591.462,47	56.908.068,68	45.407.225,54	32.088.933,05	16.953.556,64	217.949.246,38
Impacto orçamentário incremental	17.792.158,48	22.807.369,12	28.308.172,75	34.294.569,36	40.767.437,72	143.969.707,43

Legenda: BIC/FTC/TAF: bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida.

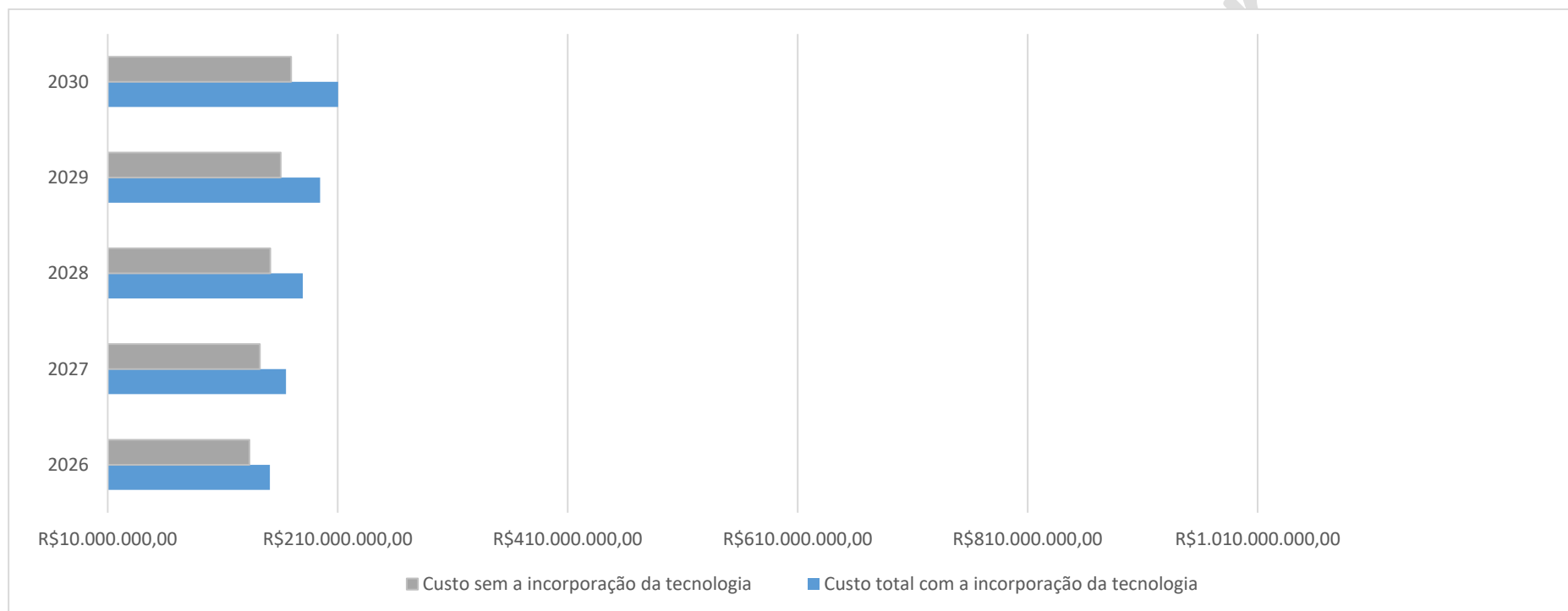
Fonte: Elaboração própria.

Figura 22. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional moderado



Fonte: Elaboração própria.

Figura 23. Resultado da AIO para BIC/FTC/TAF no cenário adicional arrojado



Fonte: Elaboração própria.

LIMITAÇÕES

Como limitações desta AIO, entende-se que a estimativa populacional pode apresentar algumas incertezas como a falta de uma clara referência para os dados que foram levados em consideração ao se chegar ao valor final da estimativa. No entanto, consideram-se a importância e a seriedade da CGAHV em compilar e compartilhar dados de uso de esquemas antirretrovirais no Brasil. Quanto à aplicação prática do uso restrito do BIC/FTC/TAF apenas aos grupos estabelecidos no Despacho, destacam-se os alertas impeditivos de prescrição, integrados ao Sistema de Controle Logístico de Antirretrovirais (SICLOM), que bloqueiam a dispensação de medicamentos em situações que não atendem aos critérios estabelecidos; a atuação das Câmaras Técnicas Estaduais, responsáveis pela análise de esquemas terapêuticos fora dos protocolos vigentes e as ações de capacitação promovidas nos estados.

A estimativa de população elegível durante o horizonte temporal da AIO pode não se refletir durante os próximos anos. A variação no preço do BIC/FTC/TAF (entre o preço proposto na proposta comercial e o PMVG 18%) introduz ao modelo uma considerável incerteza sobre qual será o real impacto orçamentário da tecnologia.

REFERÊNCIAS

1. Mario Stevenson. HIV-1 pathogenesis [Internet]. Nature medicine. 2003 [cited 2024 May 8]. p. 853–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0703-853>
2. 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.
3. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. Clin Dermatol. 2000;18(4):389–99.
4. Vergis EN, Mellors W, Syndrome C. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(4):809–26.
5. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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.
6. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. Huang MH, editor. Dis Markers. 2022 May 31;2022:1–10.
7. Rappaport J. Perspectives in HIV pathogenesis, treatment, and prevention. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003 Jan;57(1):1–3.
8. Brasil M da SaúdeS de V em Saúde. 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
9. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). O caminho que põe fim à AIDS - Relatório global UNAIDS [Internet]. 2023. p. 1–16. Available from: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2023/07/JC3082_GAU2023-ExecSumm_v2_embargoed_PT_VF_Revisada-EA.pdf
10. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 8]. p. 1–84. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>
11. Jorge Castejon M, Hernandes Granato CF, De Freitas Oliveira CA. Diagnóstico sorológico da infecção por HIV/aids no Brasil. BEPA Boletim Epidemiológico Paulista. 2022 Oct 18;19:1–39.
12. 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.

13. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(4):249–53.
14. Saúde M sa. PCDT HIV-1 - Módulo 1: Manejo em Adultos [Internet]. 2023 [cited 2024 May 23]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
15. Brasil M da Saúde. 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;l.
16. Saúde M DA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília - DF. 2022;
17. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes - Módulo 2 - Diagnóstico, Manejo e Tratamento de Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV. PORTARIA SECTICS/MS Nº 75, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023;
18. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 virologicamente suprimidos e com doença renal crônica. Brasília - DF; 2021.
19. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection - PubMed. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2025 Jul 10];373(9):795–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192873/>
20. Jespersen NA, Axelsen F, Dollerup J, Nørgaard M, Larsen CS. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. *HIV Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(6):478–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645000/>
21. Coetzee L, Bogler L, De Neve JW, Bärnighausen T, Geldsetzer P, Vollmer S. HIV, antiretroviral therapy and non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: empirical evidence from 44 countries over the period 2000 to 2016. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];22(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353831/>
22. Castilho JL, Escuder MM, Veloso V, Gomes JO, Jayathilake K, Ribeiro S, et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697950/>
23. Chang D, Esber A, Dear N, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, et al. Non-communicable diseases in older people living with HIV in four African countries: a cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9:S5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304847/>

24. Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DMC, Landay AL, Albini A, et al. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292210/>
25. Organização Mundial da Saúde (OMS-WHO). Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection [Internet]. 2nd ed. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. World Health Organization; 2016 [cited 2025 Jul 10]. XXXii. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
26. Kanfers S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];3(11):e510–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658869/>
27. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Jul 10];333(7):609–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616604/>
28. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical pharmacology in HIV therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Jul 10];14(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844056/>
29. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2025 Jul 10];33(9):1455–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932951/>
30. Dravid A, Morkar D, Prasad D, Ramapuram JT, Patel KV, Naik KS, et al. A Phase IV Study on Safety, Tolerability and Efficacy of Dolutegravir, Lamivudine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naïve Adult Indian Patients Living with HIV-1. *Pragmat Obs Res* [Internet]. 2022 Aug [cited 2025 Jul 10];13:75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975180/>
31. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Jul 10]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
32. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1:

- Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2025 Jul 10];71(8):1920–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905383/>
33. Pérez-González A, Suárez-García I, Ocampo A, Poveda E. Two-Drug Regimens for HIV—Current Evidence, Research Gaps and Future Challenges. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 433 [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2025 Jul 10];10(2):433. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/433/htm>
34. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety of dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];33(11):1739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180906/>
35. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];35(12):1957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115650/>
36. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240419/>
37. Kline ER, Bassit L, Hernandez-Santiago BI, Detorio MA, Liang B, Kleinhenz DJ, et al. Long-term exposure to AZT, but not d4T, increases endothelial cell oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jul 10];9(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067249/>
38. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: A cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2025 Jul 10];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078761/>
39. Hennessy F, Prajapati G, Salmon P, Holbrook T, Tadese BK. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Effect on Quality of Life among Persons with HIV in the United States using Real-World Data. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2025 Jul 10];10(Suppl 2):ofad500.1445. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10678216/>
40. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naïve HIV patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jul 10];23(5):351–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648890/>
41. Vidal JE, Santos AMR dos, Peixoto de Miranda ÉJF, Segurado AC. Long-term virologic and immunologic responses on darunavir/ritonavir – containing regimens among highly antiretroviral therapy-experienced patients: 7-year follow-up of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet].

- 2017 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];21(6):680–1. Available from: <https://www.bjid.org.br/en-long-term-virologic-immunologic-responses-on-articulo-S1413867017305858>
42. Matthews G, Jacoby S, Borok M, Eriobu N, Kaplan R, Kumarasamy N, et al. Dolutegravir plus boosted darunavir versus recommended standard-of-care antiretroviral regimens in people with HIV-1 for whom recommended first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy has failed (D2EFT): an open-label, randomised, phase 3b/4 trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];11(7):e436–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788744/>
43. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];9(6):e381–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460601/>
44. Vidal JE, Song ATW, Matos ML, Bartmann D, Anjos G dos, Miranda érique JP de, et al. High rate of virologic suppression with darunavir/ritonavir plus optimized background therapy among highly antiretroviral-experienced HIV-infected patients: results of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];17(1):41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012002632>
45. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Burkacka EF, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653541/>
46. Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, et al. Mechanism of Darunavir (DRV)’s high genetic barrier to HIV-1 resistance: A key V32I substitution in protease rarely occurs, but once it occurs, it predisposes HIV-1 To develop DRV resistance. *mBio* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511083/>
47. Vidal JE, Freitas AC, Song ATW, Campos S V., Dalben M, Hernandez A V. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Jul 10];15(3):245–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701830>

48. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug–Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];105(6):1362–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739315/>
49. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858869/>
50. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Aug 7];50(11):942–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465879/>
51. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];7(6):e389–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504574/>
52. Garcia-Benayach. Incidence and severity of drug interactions before and after switching an retroviral therapy to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2021;26(5):255–63.
53. Rossi. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥ 65 years of age. *J Int AIDS Soc*. 2023;26(e26094).
54. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. BIKTARVY®. 2024. p. 1–30.
55. De Clercq E, Zhang Z, Huang J, Zhang M, Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. *Biochem Pharmacol*. 2023 Nov;217:115862.
56. PubChem. Bictegravir [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bictegravir>
57. PubChem. Emtricitabine [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emtricitabine>
58. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016 Nov 28;50(11):942–52.

59. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Aug 1;63(4):449–55.
60. Passos DO, Li M, Jóźwik IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. *Science* (1979). 2020 Feb 14;367(6479):810–4.
61. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Apr;12(4):1567–90.
62. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10107):2063–72.
63. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phas. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
64. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
65. Gan L, Xie X, Fu Y, Yang X, Ma S, Kong L, et al. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir Plus Lamivudine for Switch Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Real-World Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(11):2581–93.
66. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023;12(24).
67. Mendoza I, Lázaro A, Espinosa A, Sánchez L, Horta AM, Torralba M. Effectiveness, durability and safety of dolutegravir and lamivudine versus bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a real-world cohort of HIVinfected adults. *PLoS One*. 2023;18(9 September):1–14.
68. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, McGrath EJ, Helström E, Liberty A, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):642–51.

69. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101991.
70. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferior. *The Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
71. Camici M, Gagliardini R, Lanini S, Del Duca G, Mondi A, Ottou S, et al. Rapid ART initiation with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(1).
72. Tenorio CH, Sequera S, Vivancos MJ, Vinuesa D, Collado A, Santos IDL, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line treatment in naïve HIV patients in a rapid-initiation model of care: BIC-NOW clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63:107164.
73. Abe K, Imamura J, Sasaki A, Suzuki T, Kamio S, Obara T, et al. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2024 Feb 28;10(1):13.
74. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in People With HIV Who Experienced Proximal Renal Tubulopathy on Tenofovir Disoproxil Fumarate. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021 Oct 1;88(2):214–9.
75. Surial B, Béguelin C, Chave JP, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Brief Report: Switching From TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected Individuals With Renal Dysfunction—A Prospective Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020 Oct 1;85(2):227–32.
76. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):1–8.
77. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381–93.
78. SMC. Análise BIKTARVY SMC [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>

79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Análise Biktarvy CADTH [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567 Biktarvy - CDEC Final Recommendation October 29%2C 2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%202018.pdf)
80. (NICE) NI for H and CE. Análise BIKTARVY NICE [Internet]. 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID010-bictegravir-scope.pdf>
81. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australian Public Assessment Report for Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir alafenamide [Internet]. 2019. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-190801.pdf>
82. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=B24&fasesEstudo=2,3,4&situacoesEstudo=2,3,4>
83. Search for: Human Immunodeficiency Virus; HIV, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 2, 3, 4, Interventional studies, Study completion on or after 01/01/2020 | Card Results | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Human%20Immunodeficiency%20Virus;%20HIV&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
84. Clarivate [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
85. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
86. Site under maintenance | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
87. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
88. Homepage | NICE [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
89. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
90. Study Details | Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639311>

91. Study Details | A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896761>
92. Study Details | Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896748>
93. Study Details | A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399551>
94. Study Details | A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542070>
95. Study Details | Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052>
96. Study Details | Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049>
97. Study Details | Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154747>
98. Study Details | Study Using CABENUVA™ for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, Administered in Infusion Centers (IC) or Alternate Sites of Administration (ASA) in the United States (U.S.) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982445>
99. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Pediatric Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are <18 Years of Age and Weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295772>
100. Study Details | A Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL, MK-8591A) for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infection in Participants Who Previously Received DOR/ISL (MK-8591A-054) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766501>

101. Study Details | A Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Who Are Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy (ART) (MK-8591A-051) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05631093>
102. Study Details | Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233216>
103. Study Details | Study of Doravirine/Islatravir (DOR/ISL 100 mg/0.75 mg) to Evaluate the Antiretroviral Activity, Safety, and Tolerability in Treatment-Naïve Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233879>
104. Study Details | Evaluation of Long-Acting Lenacapavir for the Treatment of HIV-1 in Treatment-experienced Adolescents and Children | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06749054>
105. Study Details | A Study of Teropavimab and Zinlirvimab in Combination With Capsid Inhibitor Lenacapavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729568>
106. Study Details | CABotégravir LENacapavir DUal Long Acting | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06657885>
107. Study Details | Study Evaluating the Safety and Efficacy of Islatravir in Combination With Lenacapavir in Virologically Suppressed People With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052996>
108. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Standard of Care in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630299>
109. Study Details | Study to Compare an Oral Weekly Islatravir/Lenacapavir Regimen With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630286>
110. Study Details | Study to Evaluate Safety, Tolerance and Efficacy of ASC22 Combined With ART in Subjects With HIV | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05330143>

111. Study Details | A Clinical Trial of STP0404 in Adults With HIV-1 Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869643>
112. Study Details | Antiretrovirals Combined With Antibodies for HIV-1 Cure In Africa | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205602>
113. Study Details | Phase II Trial of ART + Dual bNAbs vs. ART + Placebo During Primary HIV-1 Infection-impact on Post-ART Control | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300035>
114. Study Details | A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNAbs). | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319367>
115. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
116. Study Details | A Study to Evaluate the Antiviral Effect, Safety and Tolerability of GSK3810109A in Viremic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871113>
117. Study Details | A Study to Investigate the Virologic Efficacy and Safety of VH3810109 + Cabotegravir Compared to Standard of Care (SOC) in Male and Female Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996471>
118. Study Details | VH4524184 Proof-of-Concept in Treatment-Naïve Adults Living With HIV-1 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06214052>
119. Study Details | CAR-T Cells for HIV Infection | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046>
120. Study Details | Study of EBT-101 in Aviremic HIV-1 Infected Adults on Stable ART | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144386>
121. Study Details | Therapeutic Vaccination in Treated HIV Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606213>
122. Study Details | The Tatelo Plus Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508749>

123. Study Details | TMB-365 and TMB-380 in Suppressed HIV-1 Infected Individuals | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275998>
124. Study Details | A Study to Assess Change in Disease Activity, Adverse Events, and How the Drug Moves Through the Body in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Intravenous (IV) Infusion or Subcutaneous (SC) Injection of Budigalimab and/or ABBV-382 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032546>
125. Study Details | Proof of Concept Treatment Study of Orally Administered VH4004280 or VH4011499 in HIV-1 Infected Adults | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039579>
126. Project information | Doravirine-islatravir for previously untreated HIV-1 infection [TSID12172] | Guidance | NICE.
127. doravirine | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/doravirine>
128. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
129. De Socio GV, Tordi S, Altobelli D, Gidari A, Zoffoli A, Francisci D. Dolutegravir/Lamivudine versus Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir as a Switch Strategy in a Real-Life Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV. *J Clin Med*. 2023 Dec 18;12(24):7759.
130. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/AIDS THV e IST, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota técnica N° 86/2024 - CGAHV/.DATHI/SVSA/MS [Internet]. Brasília; 2024 Apr [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=42615109&infra_...
131. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/379890/ea_medicamento_profissional.pdf/
132. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372.
133. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366.
134. Sharma A, Jin L, Wang X, Wang YT, Stresser DM. Developing an adult stem cell derived microphysiological intestinal system for predicting oral prodrug bioconversion and permeability in humans. *Lab Chip*. 2024 Jan;24(2):339–55.

135. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
136. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
137. Ministério da Saúde FOC. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde. 2018;118.
138. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas - Relatório de Recomendação. 2023;
139. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
140. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2022.pdf>
141. Silva CM da, Peder LD de, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JJV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil. Blackard J, editor. PLoS One. 2018 Sep 7;13(9):e0203272.
142. Passos DO, Li M, Józwiak IK, Zhao XZ, Santos-Martins D, Yang R, et al. Structural basis for strand-transfer inhibitor binding to HIV intasomes. Science (1979) [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2025 Aug 7];367(6479):810–4. Available from: /doi/pdf/10.1126/science.aay8015



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136