

Brasília, DF | Junho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Cabotegravir - para profilaxia pré-exposição à infecção pelo HIV-1

2026 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 em Saúde - SCTIE

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 - NATS-CEBRAS

Francino Azevedo

Grace Anne Azevedo Dória

Lucas Gabriel Vieira de Oliveira

Pedro Henrique Donizetti Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Laura Mendes Ribeiro

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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/SCTIE/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 em Saúde (SCTIE) – 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 do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia em Saúde (SCTIE) 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.

Relatório

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos	19
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	23
Figura 3. Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos pelo demandante	24
Figura 4. Representação esquemática do modelo	34
Figura 5. Parâmetros de desutilidade	35
Figura 6. Custos de monitoramento considerados no modelo do demandante	36
Figura 8. Custos associados à resistência considerados no modelo do demandante	37
Figura 9. Diagrama de tornado	39
Figura 10. Análise probabilística realizada pelo demandante	39
Figura 11. Agência agências de ATS encontrada pelo demandante	46
Figura 12. Pergunta de pesquisa estruturada demandante	60
Figura 13. Estratégica de busca do demandante	62
Figura 14. Seleção dos estudos realizada pelo demandante	62
Figura 15. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante	63

SUMÁRIO

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
6. DEMANDA	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	46
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	47
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	50
13. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL	52
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	55
15. REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	60

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de cabotegravir como PrEP para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em minorias de sexo e gênero com risco aumentado para infecção pelo HIV-1 (Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero entre 15 e 30 anos, com peso corporal ≥ 35 kg).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cabotegravir

Indicação: Profilaxia pré-exposição (PrEP) de população com risco aumentado de infecção pelo HIV-1.

Demandante: GlaxoSmithKline

Introdução: Mesmo que, atualmente, as pessoas que vivem com HIV possam se beneficiar com a utilização de terapia antirretroviral (TARV) visando à redução da morbimortalidade, alguns indivíduos ainda apresentam longo período de infecção, diagnóstico tardio e baixa adesão, o que implica piores desfechos e alta carga para o sistema de saúde. Nesse contexto, medidas de prevenção à infecção pelo HIV são essenciais. A profilaxia pré-exposição (PrEP) é uma medida de prevenção recomendada por guidelines e disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). A forma farmacêutica oral (combinação de fumarato de tenofovir desoproxila [TDF]/entricitabina [FTC]) da PrEP é a coberta pelo SUS. Entretanto, sabe-se que esse tipo de administração pode estar relacionado a baixa adesão devido à necessidade de uso regular, limitando sua efetividade no contexto de saúde pública. Os dados da epidemia de HIV no Brasil destacam um impacto desproporcional na população jovem, particularmente entre as populações mais vulneráveis como as minorias de sexo e gênero. Em 2023, 54% dos novos casos de HIV foram registrados em homens que fazem sexo com homens (HSH), sendo a população de jovens entre 15 e 29 anos representaram 41% dos diagnósticos. Paralelamente, é justamente essa população que demonstra menores porcentagens de adesão à PrEP oral. Sendo assim, a redução do risco de infecção pelo HIV adquirido sexualmente em adultos e adolescentes com o cabotegravir, um antiviral sistêmico inibidor da enzima integrase do HIV, que pode ser administrada como uma injeção de longa duração, se mostra como uma alternativa potencialmente benéfica à assistência de pessoas convivendo com HIV/AIDS.

Pergunta: O cabotegravir é eficaz, seguro e custo-efetivo como PrEP em grupo com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV-1 com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg adquirido sexualmente em comparação ao Tenofovir/entricitabina?

Evidências clínicas: As evidências foram atualizadas e um ensaio clínico randomizado foi incluído pela parecerista. As evidências clínicas atualizadas demonstram que o cabotegravir de longa ação (CAB-LA) é superior à PrEP oral com tenofovir/entricitabina (TDF/FTC) na prevenção da infecção pelo HIV-1. No estudo HPTN 083, a incidência de HIV foi de 0,41 versus 1,22 casos por 100 pessoas-ano (HR 0,34; IC95% 0,18–0,62), correspondendo a redução relativa de 66%. No HPTN 084, a incidência foi de 0,20 versus 1,85 casos por 100 pessoas-ano (HR 0,12; IC95% 0,05–0,31), representando redução relativa de 89%. Revisão sistemática com metanálise confirmou esses resultados, demonstrando redução global de aproximadamente 79% no risco de infecção pelo HIV em favor do CAB-LA. A resistência viral foi incomum em ambos os grupos. No HPTN 083, mutações associadas à resistência aos inibidores da integrase foram identificadas em 5 dos 16 casos de infecção no grupo CAB-LA. No grupo TDF/FTC, os casos de resistência ocorreram principalmente em participantes com baixa adesão ao tratamento. O perfil de segurança do CAB-LA foi semelhante ao do TDF/FTC para eventos adversos graves e descontinuações. As reações no local da injeção foram os eventos mais frequentes, ocorrendo em 82% dos participantes do HPTN 083 e em 38% dos participantes do HPTN 084, sendo predominantemente leves ou moderadas. Nenhum estudo avaliou qualidade de vida relacionada à saúde. Quanto à mortalidade, não houve evidência de aumento do risco associado ao CAB-LA; no HPTN 083 foram registrados 4 óbitos no grupo CAB-LA e 7 no grupo TDF/FTC, sem relação causal com o tratamento.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade, por meio de um modelo de Markov, na perspectiva do SUS, comparando cabotegravir com a profilaxia pré-exposição oral composta por TDF/FTC em homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero entre 15 e 30 anos de idade. O modelo adotou horizonte temporal vitalício e considerou custos relacionados à PrEP, monitoramento, eventos adversos, tratamento da infecção pelo HIV e resistência aos antirretrovirais. Os dados clínicos foram obtidos de estudos de eficácia, metanálises, dados de mundo real e informações do

Painel PrEP do Ministério da Saúde. O demandante propôs preço de incorporação de R\$ 1.110,00 por dose de cabotegravir. Os resultados indicaram que cabotegravir foi associado a ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com razão de custo-utilidade incremental considerada de R\$ 21.313,00 sendo custo-efetiva ao adotar o limiar de R\$ 40.000/QALY ganho. O Nats ajustou o valor do comparador para valor identificado, obtendo um RCEI de R\$ 20,735/QALY ganho.

Análise de impacto orçamentário: O demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de cinco anos, na perspectiva do SUS, avaliando a incorporação do cabotegravir para PrEP ao HIV em homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero entre 15 e 30 anos de idade. A população elegível foi estimada a partir de dados do Painel PrEP do Ministério da Saúde, por meio de extrapolação linear da série histórica observada entre 2018 e 2024, resultando em uma projeção de aproximadamente 41 mil a 64 mil usuários de PrEP ao longo do período analisado. Os custos considerados foram os mesmos adotados na análise de custo-utilidade. No cenário-base, com participação de mercado do cabotegravir aumentando de 20% para 80% em cinco anos, o impacto orçamentário incremental acumulado estimado foi de R\$ 961.489.404,53. No cenário alternativo, com difusão mais gradual da tecnologia (15% a 50%), o impacto acumulado foi de R\$ 620.805.218,85. Após análise crítica, o NATS ajustou o custo do comparador (TDF/FTC) de R\$ 2,81/dose para R\$ 3,05/dose, estimando um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 949.244.282 e 612.895.978 para a incorporação do cabotegravir, no cenário-base e no cenário-alternativo, respectivamente.

Experiências internacionais: O cabotegravir foi recomendado por importantes agências internacionais de ATS como National Institute for Health and Care Excellence da Inglaterra, Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia, Canada's Drug Agency (CDA-AMC) do Canadá e Haute Autorité Santé (HAS) da França como PrEP da infecção por HIV-1 e recebeu um parecer positivo da Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas quatro tecnologias para profilaxia pré-exposição à infecção pelo HIV-1. São elas: inibidor da proteína p24 do capsídeo do HIV (lenacapavir), inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (alimatravir) e vacinas (DNA-HIV-PT123 e AIDSVAX). Somente o lenacapavir possui registro junto às agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA; até o momento, não há recomendações das agências de ATS.

Considerações finais: O cabotegravir de longa ação (CAB-LA) demonstrou maior eficácia que o TDF/FTC na prevenção da infecção pelo HIV-1, com redução relativa do risco entre 66% e 91% nos estudos HPTN 083 e HPTN 084, além de redução global de aproximadamente 79% em metanálises. Essa superioridade está associada à menor dependência da adesão diária, mantendo elevada proteção em diferentes populações de alto risco. Os resultados da análise de custo-utilidade apresentados pelo demandante indicaram que o cabotegravir seria uma alternativa custo-efetiva em comparação ao TDF/FTC, com RCUI de R\$ 23.313,00, valor inferior ao limiar de R\$ 40 mil por AVAQ. Na análise de impacto orçamentário, a incorporação da tecnologia resultou em impacto incremental acumulado estimado entre R\$ 620.805.218,85 e R\$ 961.489.404,53 em cinco anos, a depender do cenário de difusão considerado. Análises complementares realizadas pelo NATS, considerando uma população mais ampla, indicaram resultados mais elevados, com impacto orçamentário acumulado entre R\$ 3.642.246.279,23 e R\$ 4.226.000.963,11 no mesmo horizonte temporal.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 47/2026 esteve aberta durante o período de 14/4/2026 a 23/4/2026 e recebeu 47 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. No relato de experiência, o participante informou utilizar o cabotegravir injetável para PrEP desde janeiro de 2024, no contexto de um estudo clínico. Relatou não ter apresentado eventos adversos relacionados ao uso da tecnologia e ter permanecido em tratamento contínuo, sem perda programada de aplicações. Destacou que a formulação injetável pode favorecer a adesão de pessoas que apresentam dificuldade em manter o uso diário da PrEP oral, além de perceber aumento do conhecimento

e da procura pela estratégia de prevenção em seu convívio social. Também informou que iniciou diretamente o tratamento com a formulação injetável e nunca utilizou a apresentação oral de cabotegravir.

Discussão durante a deliberação inicial: Sobre os aspectos clínicos, foram realizados comentários e questionamentos a significância clínica das medidas de efetividade, não restando-se dúvidas quanto ao custo-benefício da estratégia de PrEP de longo prazo. Destacou-se que PrEP viabiliza outras estratégias assistenciais que previnem inclusive a infecção por outras ISTs e cujos benefícios vão além da proteção individual, como proteção coletiva e sistêmica. Foram feitas ponderações quanto à necessidade não atendida da população já beneficiada pela PrEP oral, reconhecendo-se que outras barreiras ao acesso se configuram além da comodidade posológica e que a estratégia de longo prazo pode alcançar populações em maior situação de vulnerabilidade, como profissionais do sexo, principalmente mulheres trans. Frisou-se que o fator de maior preocupação está no impacto orçamentário insustentável para a proposta apresentada pela demandante, mas que negociações de preço associadas a estudos de implementação conduzidos pela área técnica interessada, quando consolidadas, podem viabilizar o orçamento. Foram feitas também considerações sobre o horizonte tecnológico otimista que potencialmente incorrerá com preços mais competitivos. E por fim, discutiu-se a necessidade de se obter mais informações quanto à estratégia de implementação, bem como sobre a consolidação do preço ofertado, para que se considere condicionantes à deliberação final.

Recomendação preliminar: Aos 5 (cinco) dias do mês de agosto de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 154ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação preliminar favorável à incorporação do cabotegravir para profilaxia da pré-exposição de infecção por HIV-1. Entre os motivos que justificaram a recomendação foram citadas: a RCEI favorável, o benefício não apenas individual, mas também sistêmico, a importância da oferta da PrEP para populações mais vulneráveis não alcançadas atualmente pela PrEP oral, o curto horizonte tecnológico otimista, a necessidade processual de se incorporar a PrEP injetável para a continuidade dos estudos de implementação em negociação com a demandante, a disponibilidade orçamentária para o cenário previsto pela área técnica. Seis membros, independente do voto, manifestaram a necessidade de se considerar condicionalidade para a incorporação.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O HIV é um patógeno que pertence ao gênero Lentivirus, integrando a família Retroviridae, e tem como principal alvo as células CD4+. Sua ação prejudica a defesa natural do corpo contra infecções e certos tipos de câncer, enfraquecendo o sistema imunológico. O curso da infecção por lentivírus, incluindo o HIV, é caracterizado por uma fase crônica que envolve um longo período de latência clínica, replicação viral persistente e eventual envolvimento do sistema nervoso central. ^{1,2}

Como o vírus ataca e debilita o sistema imune, os pacientes gradualmente se tornam imunodeficientes quando não são tratados com terapia antirretroviral (TARV). O estágio mais avançado da infecção pelo HIV é a Aids, caracterizada pela possibilidade de desenvolvimento de determinados tipos de câncer, infecções oportunistas e demais manifestações clínicas graves de longo prazo. ^{1,2} A transmissão do HIV se dá pela exposição direta aos fluidos corporais da pessoa infectada, como sangue, leite materno, sêmen e secreção vaginal, através da pele lesionada ou mucosa em relação sexual desprotegida. Além disso, a transmissão da mãe para o filho pode ocorrer durante a gravidez ou amamentação. Dentre os fatores de risco estão relação sexual desprotegida; infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) concomitantes (como sífilis, herpes, clamídia, gonorreia e vaginose bacteriana); compartilhamento de seringas e outros instrumentos perfurantes contaminados; transfusão sanguínea, transplante de tecido, injeções e outros procedimentos médicos que envolvem perfuração com materiais não esterilizados e acidentes de trabalho de profissionais de saúde com agulhas contaminadas. ¹⁻³

A introdução dos antirretrovirais (ARVs) reduziu a morbimortalidade do HIV, tornando-se indicados para todas as pessoas diagnosticadas, independentemente do estágio da doença, e devem ser iniciados rapidamente após a compreensão e aceitação do tratamento pelo paciente. Além de serem a base para o cuidado e controle do HIV, os ARVs também desempenham um papel central na prevenção, especialmente por meio da profilaxia pré-exposição. A PrEP utiliza regimes simplificados de ARVs para reduzir significativamente o risco de transmissão em populações vulneráveis, sendo uma ferramenta eficaz que pode ser integrada à prática médica geral. ⁴

4.2. Diagnóstico e manifestações clínicas

Uma vez que a transmissão ocorre, o HIV infecta o tecido da mucosa, e a partir daí se espalha para os órgãos linfáticos após alguns dias. Em cerca de dez a 12 dias é possível detectar a presença de vírus no sangue, havendo uma difusão exponencial do vírus em algumas semanas, chegando ao pico em 30 dias. ^{1,5} Nesse ponto, há uma resposta imune adaptativa que leva ao controle parcial da replicação, em que um

nível de controle é alcançado, deixando a replicação do HIV estável por alguns anos. Progressivamente, o HIV leva a perda dos linfócitos T CD4+ e falha imunológica do hospedeiro, com isso, após alguns anos, há o surgimento de imunodeficiência.⁵

O ciclo de replicação do HIV é composto pela ligação, fusão, transcrição reversa, integração, replicação, construção e brotamento, conforme descrito na Figura 1. A ligação e fusão do vírus ocorre pela ligação do HIV aos receptores presentes na superfície das células CD4+. Após a fusão da membrana, o núcleo do vírus libera o RNA viral, e ocorre a conversão do RNA viral em ácido desoxirribonucleico (DNA) proviral pela ação das enzimas transcriptase reversa e integrase.^{1,3,6}

É importante salientar que o genoma do HIV é formado por duas cópias idênticas de fitas únicas de RNA, envoltas em um nucleocapsídeo. Assim, quando a fusão está completa, a transcriptase reversa realiza a transcrição do RNA em DNA e produz a fita complementar para formar a molécula dupla hélice de DNA, que é incorporada ao genoma da célula pela enzima integrase. A integrase cliva os nucleotídeos das extremidades do DNA celular criando duas extremidades adesivas, transfere o DNA do vírus para o núcleo da célula e facilita sua integração no genoma celular. A integração do DNA e a expressão do provírus (genoma integrado) exige que a célula esteja em seu estado ativo; dessa forma, monócitos/macrófagos, células microgliais e células T CD4+ quiescentes latentemente infectadas contêm provírus integrado e são importantes reservatórios celulares de vida longa do HIV. Nas células ativadas ocorre a transcrição do DNA proviral em um RNA mensageiro que inicia o processo de formação do vírus.^{1,6,7}

Na infecção de linfócitos, o RNA mensageiro viral que codifica fragmentos longos migra para o citoplasma, onde são sintetizadas proteínas estruturais de novos vírions. As partículas imaturas e não infecciosas migram para a superfície celular, onde a enzima protease do HIV-1 quebra estas moléculas precursoras resultando em partículas virais infecciosas. Através do brotamento a partir da membrana da célula, o vírus adquire um envelope e é liberado no meio extracelular. Em monócitos, o processo de brotamento ocorre com o acúmulo de vírions dentro de vacúolos intracelulares que são, então, liberados no meio extracelular.^{1,6}

4.3. Tratamento

O tratamento antirretroviral (TARV) representa um marco na medicina ao transformar a abordagem da infecção pelo HIV. Combinando medicamentos que atuam em diferentes etapas do ciclo de vida do vírus, o TARV tem como objetivo principal suprimir a replicação viral de forma eficaz. Para isso, utiliza-se, idealmente, uma combinação de pelo menos três medicamentos de distintas classes, como inibidores de fusão, inibidores de protease, inibidores da integrase e inibidores de transcriptase reversa, entre outros. Essa abordagem não apenas reduz a carga viral no sangue a níveis indetectáveis, como também diminui

significativamente o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Embora ainda não exista uma cura para o HIV, o TARV tem sido essencial para prolongar a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e evitar a progressão para a AIDS, tendo salvado milhões de vidas ao redor do mundo.⁸

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente no Brasil, o tratamento antirretroviral (TARV) é indicado para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente da contagem de CD4, e deve ser mantido por toda a vida. O esquema inicial preferencial recomendado inclui a combinação de tenofovir, lamivudina e dolutegravir, administrados em dose única diária. Para casos específicos, como intolerâncias ou contraindicações, existem alternativas terapêuticas, como o uso de darunavir potencializado com ritonavir ou efavirenz, entre outros. O acompanhamento contínuo é essencial, não apenas para monitorar a eficácia do tratamento e prevenir falhas virológicas, mas também para gerenciar comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, renais e metabólicas, que podem surgir ao longo do tempo. Disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), o TARV representa um compromisso vitalício, garantindo qualidade de vida e controle da epidemia no país.⁹

4.4. Prevenção

A PrEP ao HIV baseia-se na utilização de medicamentos antirretrovirais orais para redução do risco de infecção pelo HIV, os quais mostraram-se eficazes e seguros em pacientes com maior risco de infecção.^{10,11}

Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Profilaxia Pré-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV de 2025, recomenda o uso de TDF/FTC na posologia de um comprimido diário de 300 mg (TDF) + 200 mg (FTC). Recomenda-se também, com a finalidade de reduzir a quantidade de doses necessárias para atingir níveis protetores do medicamento nas mucosas, uma dose de ataque de dois comprimidos de TDF/FTC no primeiro dia da profilaxia. Para indivíduos com indicação de PrEP que consigam planejar o uso do medicamento e que tenham práticas sexuais menos frequentes, pode ser considerada a opção de PrEP orientada para eventos.¹²

A elegibilidade à PrEP depende de um teste negativo para HIV realizado preferencialmente no mesmo dia ou até no máximo sete dias antes do início da profilaxia. Em todas as consultas para PrEP (inicial e seguimento), é preconizada a realização de novo exame para HIV para manter a indicação de realização de PrEP ou descontinuar-la para iniciar a TARV. É importante destacar que caso haja confirmação de infecção por HIV, a PrEP não é mais indicada.¹²

De acordo com o PCDT, a PrEP deve ser considerada para pessoas a partir de 15 anos, com peso corporal ≥ 35 kg, sexualmente ativas e que apresentem contextos de risco aumentado de aquisição da

infecção pelo HIV, como também deve ser considerada para outras pessoas sem infecção pelo HIV que cumpram critérios para o uso da profilaxia, conforme suas práticas sexuais, número de parceiros, uso irregular de preservativos e qualquer outro contexto específico associado a um maior risco de infecção, e que demonstrem interesse e motivação em relação ao uso do medicamento.¹²

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O cabotegravir apresenta-se como uma alternativa à PrEP oral com o objetivo de reduzir o risco de infecção por HIV. O cabotegravir é um antiviral sistêmico inibidor da enzima integrase (INSTI) do HIV. O cabotegravir se liga ao sítio ativo da integrase e bloqueia a etapa de transferência da fita de integração do DNA retroviral. Uma vez que essa etapa é essencial para o ciclo de replicação do HIV, cabotegravir leva a inibição da replicação viral.^{13,14}

O cabotegravir possui seu uso aprovado desde 2023 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e é indicado na PrEP para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em adultos e adolescentes acima de 12 anos pesando pelo menos 35 kg e com risco aumentado de adquirir a infecção.^{13,14}

Para a mesma indicação, cabotegravir é aprovado desde dezembro de 2021 no *Food and Drug Administration* (FDA). Nesse mercado, o cabotegravir está disponível sob dois nomes comerciais com a apresentação oral e a em suspensão intramuscular [IM] de liberação longa.^{15,16}

No Quadro 1 são apresentados os dados da descrição técnica da tecnologia em saúde.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Cabotegravir
Apresentação	Frasco-ampola de 3 mL contendo 600 mg
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda
Fabricante	Glaxo Operations UK Ltd
Indicação aprovada na Anvisa	Medicamento preventivo, como parte de estratégia de prevenção combinada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), na profilaxia pré-exposição (PrEP) para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em adultos e adolescentes acima de 12 anos pesando pelo menos 35 kg e com risco aumentado de adquirir a infecção.
Indicação proposta	Profilaxia pré-exposição (PrEP) para minorias de sexo e gênero com risco aumentado para infecção pelo HIV-1 (Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero entre 15 e 30 anos, com peso corporal ≥ 35 kg)
Posologia e Forma de Administração	Injeções de Início Uma injeção intramuscular de 3 mL (600 mg) e outra injeção intramuscular de 3 mL (600 mg) após 1 mês Manutenção da prevenção

	Uma injeção intramuscular de 3 mL (600 mg) a cada 2 meses
Patentes	PI0610030-9; BR1120130059079; PI0923217-6; BR112013002461

Fonte: Bula¹⁴, Instituto Nacional da propriedade Intelectual (<https://www.gov.br/inpi/pt-br>)

Reações adversas: Com base na bula do cabotegravir, o perfil de segurança apresentou eventos adversos predominantemente leves a moderados.

As reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas ao cabotegravir foram caracterizadas nos estudos clínicos de fase III HPTN 083 e HPTN 084, conduzidos para avaliação da profilaxia pré-exposição (PrEP) ao HIV. No estudo HPTN 083, a mediana de exposição ao produto do estudo cego foi de 65 semanas e 2 dias (intervalo: 1 dia a 156 semanas e 1 dia), correspondendo a uma exposição acumulada de 3.270 pessoas-anos ao cabotegravir. No estudo HPTN 084, a mediana de exposição foi de 64 semanas e 1 dia (intervalo: 1 dia a 153 semanas e 1 dia), com exposição total de 1.920 pessoas-anos.

As RAMs descritas incluem eventos atribuídos tanto à formulação oral quanto à formulação injetável de longa ação do cabotegravir. Quando observadas diferenças de frequência entre os estudos HPTN 083 e HPTN 084, foi considerada a categoria de maior frequência para fins de classificação.

No HPTN 083, os eventos adversos mais frequentemente reportados foram reações no local da injeção (82%), cefaleia (17%) e diarreia (14%). Já no HPTN 084, os eventos mais frequentemente observados foram reações no local da injeção (38%), cefaleia (23%) e elevação de transaminases hepáticas (19%).

As RAMs identificadas foram classificadas de acordo com os sistemas orgânicos da terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) e categorizadas conforme frequência de ocorrência, utilizando os seguintes parâmetros: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

As reações no local da injeção (RLIs) foram os eventos adversos mais frequentes observados nos estudos HPTN 083 e HPTN 084, sendo classificadas como muito comuns ($\geq 1/10$). No HPTN 083, 82% dos participantes apresentaram ao menos uma RLI após 20.286 injeções administradas, com registro de 8.900 eventos. As reações foram predominantemente leves a moderadas, com eventos grau 1 em 34% e grau 2 em 46% dos participantes, enquanto eventos grau 3 ocorreram em 3%. Aproximadamente 2% dos participantes descontinuaram o cabotegravir devido às RLIs. No HPTN 084, 38% dos participantes apresentaram RLIs após 13.068 injeções e 1.171 eventos registrados, sem descontinuações relacionadas ao evento. A maioria das reações foi grau 1 (25%) ou grau 2 (13%), sendo eventos grau 3 observados em menos de 1% dos participantes. Em ambos os estudos, não houve eventos grau 4 e observou-se redução progressiva da frequência e intensidade das RLIs ao longo do acompanhamento.

O aumento de peso foi considerado evento muito comum entre os participantes expostos ao cabotegravir, com ganho ponderal discretamente superior ao observado no grupo TDF/FTC. No HPTN 083, o ganho mediano de peso no grupo cabotegravir foi de 1,2 kg na Semana 41 e 2,1 kg na Semana 97, comparado a 0,0 kg e 1,0 kg no grupo TDF/FTC, respectivamente. No HPTN 084, os ganhos medianos foram de 2,0 kg e 4,0 kg no grupo cabotegravir versus 1,0 kg e 3,0 kg no grupo TDF/FTC. As alterações hepáticas laboratoriais, especialmente elevações de ALT e AST, ocorreram em frequências semelhantes entre os grupos, sendo predominantemente eventos leves a moderados. No HPTN 083, elevações de ALT grau 3 ou 4 ocorreram em 2% dos participantes e elevações de AST grau 3 ou 4 em 3% no grupo cabotegravir. No HPTN 084, esses eventos ocorreram em menos de 1% dos participantes. As descontinuações relacionadas ao aumento de transaminases foram incomuns e ocorreram em $\leq 1\%$ dos participantes. Na população pediátrica, os estudos MOCHA, HPTN 083-01 e HPTN 084-01 não identificaram novos sinais de segurança em adolescentes ≥ 12 anos e ≥ 35 kg, mantendo perfil de segurança consistente com o observado em adultos.

Experiência Pós-comercialização: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

5.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação do cabotegravir no SUS é de R\$ 1.110,00. O valor representa um desconto de 79,6% em relação ao PMVG sem impostos, considerando sua aquisição por meio da importação direta, isento de impostos (Quadro 2).

Quadro 2. Preço unitário do medicamento proposto pelo demandante

Medicamento	Apresentação	PMVG 0% ¹ (CMED)	PMVG 18% ² (CMED)	Preço proposto para incorporação ³
Cabotegravir	200 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT FA VD AMB X 3 ML– Frasco-Ampola 10 ML	R\$ 5.443,90	R\$ 7.435,57	R\$ 1.110,00

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. ¹Alíquota do ICMS: 0%. ²Alíquota do ICMS: 18%. Consulta realizada em 08 de janeiro de 2026; ³Valor considerando taxa de conversão média do dólar no último ano de R\$ 5,55 (17/01/2025 a 15/01/2026).

6. DEMANDA

Em atenção a uma requisição de incorporação de tecnologia no rol do SUS, a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde solicitou a elaboração de relatório de análise crítica de dossiê de indústria farmacêutica para avaliar a profilaxia pré-exposição (PrEP) de população com risco aumentado de infecção pelo HIV-1 com cabotegravir com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Em fevereiro de 2026, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), pelo Laboratório GSK Brasil Ltda, a avaliação da cabotegravir para profilaxia pré-exposição (PrEP) de população com risco aumentado de infecção pelo HIV-1 com cabotegravir com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg.

7.1. Evidência clínica enviada pelo demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Um quadro comparativo entre a abordagem metodológica do demandante e da parecerista é apresentado no Quadro 3 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 3. Comparação das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas

Descrição	Demandante	Comentário dos Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg	Pacientes com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV-1 com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Cabotegravir	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Comparador	TDF/FTC	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Eficácia (incidência de infecção por HIV e resistência), segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.	Adequado. Consideramos a inclusão de mortalidade.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECRs com meta-análise	Adequado.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em 4 bases de dados com estratégia de busca específica para cada base.	Adequado.
Estudos incluídos	Foram incluídas 4 publicações: 1 Ensaio clínico randomizado e 3 Revisões sistemáticas.	O demandante relatou ter incluído 1 ensaio clínico randomizado (ECR), que foi efetivamente considerado (Landovitz et al. 2021). ¹⁷ No entanto, não foi incluído o estudo de Delany-Moretlw et al., 2022 ¹⁸ , um ECR de

		fase 3, randomizado duplo-cego, controlado, de superioridade, com mulheres cisgêneros. Também foram mencionadas 3 revisões sistemáticas, porém apenas 1 foi considerada adequada (Fonner et al., 2023).¹⁹ Uma das revisões selecionadas pelo demandante (Wang et al., 2023)³² não traz novos estudos que respondam a pergunta PICO; e a outra revisão sistemática considerada no dossiê (Hawkins et al. 2025)²⁰ realizou comparação indireta de tratamentos diferentes e não traz novos dados respondente a PICO já abordado por Landovitz et al. 2021¹⁷ e Delany-Moretlw et al., 2022.¹⁸ Recomendações da parecerista: incluir o ECR realizado por Delany-Moretlw et al., 2022¹⁸ e excluir as revisões sistemáticas de Wang e et. (2023)³² e Hawkins et al. (2025)²⁰.
--	--	--

7.2. Evidência clínica dos pareceristas

Os principais ajustes metodológicos propostos são:

- A ampliação da população com alto risco de infecção ao HIV-1 e da idade, conforme PCDT vigente, a inclusão da mortalidade no desfecho;
- Nesta análise crítica, a seleção dos estudos foi refeita, um ensaio clínico randomizado e um estudo de extensão de ensaios clínicos randomizados foram incluídos;
- A exclusão de revisões sistemáticas sem adição de novos dados para responder a PICO.

A seguir, é apresentado o novo fluxograma da seleção dos estudos, a descrição da nova revisão incluída e os resultados apresentados pelo demandante e os novos resultados apresentados pela parecerista (Figura 1).

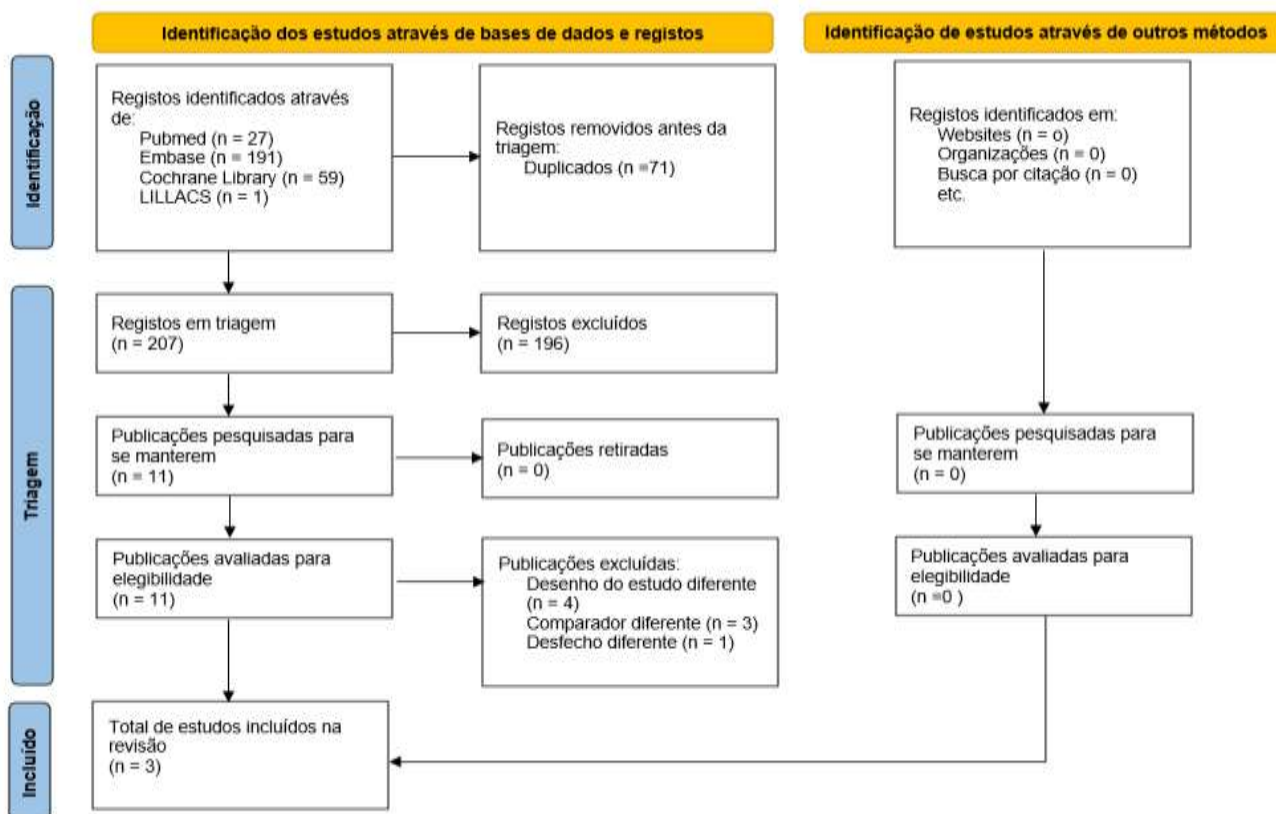


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos
Fonte: elaboração pelos pareceristas

7.3. Pergunta de pesquisa

O acrônimo PICOS foi revisado, considerando a ampliação da população elegível para a prevenção por profilaxia pré-exposição e idade igual ou superior a 15 anos, conforme PCDT vigente.¹²

As buscas foram realizadas em maio de 2026 nas bases MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BVS), e Cochrane Library e Embase, totalizando 279 referências (Figura 1). Após remoção de duplicatas, 9 estudos foram lidos na íntegra. Todas as etapas foram realizadas por dois pesquisadores, de forma independente. A estratégia de busca proposta encontra-se no Apêndice 2.

A seguinte pergunta de pesquisa foi realizada pelos pareceristas para a busca e a seleção de evidências: O cabotegravir é eficaz, seguro e custo-efetivo como PrEP em grupo com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV-1 com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg adquirido sexualmente em comparação ao Tenofovir/entricitabina?

A pergunta foi apresentada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) no Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelos pareceristas

População	População sexualmente ativa e que apresentem contextos de vulnerabilidade acrescida para a aquisição da infecção pelo HIV-1 com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg
Intervenção	Cabotegravir como PrEP para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente.
Comparador	Tenofovir/entricitabina (TDF/FTC)
Desfechos	Eficácia – incidência de infecção por HIV e resistência viral ao medicamento. Segurança – eventos adversos, qualidade de vida e mortalidade.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados

7.4. Descrição dos estudos selecionados

Landovitz et al., 2021¹⁷

Landovitz et al. (2021) conduziram o estudo HPTN 083, um ensaio clínico fase 2b/3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo e controlado por comparador ativo. Foi comparado o uso de CAB-LA 600 mg administrado por via intramuscular a cada 8 semanas versus (TDF/FTC) oral diário para prevenção da infecção pelo HIV em homens cisgênero que fazem sexo com homens e mulheres transgênero sob maior risco de infecção por HIV.

Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 e acompanhados por 148 semanas. Foram incluídos adultos com idade ≥ 18 anos, HIV negativos no momento da inclusão, com carga viral indetectável e clearance de creatinina ≥ 60 mL/min. O desfecho primário de eficácia foi a incidência de infecção pelo HIV e a ocorrência de eventos adversos grau 2 ou superior. A análise primária foi conduzida por intenção de tratar modificada, utilizando regressão de Cox estratificada por região geográfica.

A população total randomizada incluiu 4.566 participantes (CAB-LA: $n = 2282$; TDF/FT: $n = 2284$), dos quais 570 (12,5%) eram mulheres transgênero (CAB-LA: $n = 266$, 11,7%; TDF/FT: $n = 304$, 13,3%) e 3992 eram HSH (CAB-LA: $n = 2013$, 88,2%; TDF/FT: $n = 1979$, 86,6%), com mediana de idade de 26 anos (intervalo interquartil: 22–32 anos). As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre os grupos na linha de base.

Delany-Moretlw et al., 2022¹⁸

Delany-Moretlwe et al. (2022) conduziram um ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, controlado por comparador ativo e desenhado para avaliação de superioridade, denominado HPTN 084 (ClinicalTrials.gov NCT03164564). O estudo foi realizado em 20 centros de pesquisa distribuídos em sete países da África Subsaariana (Botswana, Eswatini, Quênia, Malawi, África do Sul, Uganda e Zimbábwe) e avaliou a eficácia e a segurança do cabotegravir injetável de longa ação para prevenção da infecção pelo HIV em mulheres cisgênero sob maior risco de aquisição da infecção.

Foram incluídas mulheres cisgênero HIV negativas, com idade entre 18 e 45 anos, sexualmente ativas e com risco aumentado de infecção pelo HIV e testes não reagentes para HIV no centro de pesquisa. Foram excluídas participantes grávidas ou em período de amamentação, com doença renal, hepática ou cardiovascular significativa, histórico de convulsões, coagulopatias ou alergia a qualquer produto do estudo, bem como aquelas previamente incluídas em estudos de vacina contra HIV ou anticorpos monoclonais.

As participantes foram randomizadas na proporção 1:1 para receber cabotegravir intramuscular 600 mg a cada 8 semanas associado a placebo oral diário ou TDF/FTC oral diário associado a placebo injetável. O protocolo incluiu uma fase inicial oral com duração aproximada de cinco semanas antes do início da administração intramuscular e, após esse período, houve seguimento de 180 semanas (3 anos e meses). O desfecho primário de eficácia foi a incidência de infecção pelo HIV na população *intention-to-treat* e a ocorrência de eventos adversos clínicos ou laboratoriais grau ≥ 2 .

Entre novembro de 2017 e novembro de 2020, foram randomizadas 3224 participantes, sendo 1614 alocadas para o grupo cabotegravir e 1610 para o grupo TDF/FTC. A análise final de eficácia incluiu 3178 participantes, correspondendo a 3898 pessoas-ano de seguimento.

Fonner et al., 2023¹⁹

Fonner et al. (2023) realizaram revisão sistemática com busca em cinco bases eletrônicas (PubMed, CINAHL, Global Health, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Embase) entre janeiro de 2010 e setembro de 2021, além de anais de conferências científicas e registros de ensaios clínicos até fevereiro de 2022. Também foram realizadas buscas manuais nas referências e consulta a especialistas para identificação de estudos adicionais.

A revisão identificou 12 publicações/resumos correspondentes a quatro ensaios clínicos randomizados multicêntricos: HPTN 083, HPTN 084, ECLAIR e HPTN 077. Os estudos incluíram homens cisgênero, mulheres cisgênero e mulheres transgênero. As análises quantitativas utilizaram modelo de efeitos aleatórios. Foram incluídos estudos que avaliaram CAB-LA para prevenção do HIV, comparando-o à PrEP oral diária ou à ausência de CAB-LA. Os principais desfechos analisados incluíram incidência de HIV, eventos adversos, resistência medicamentosa e desfechos de saúde sexual e reprodutiva. Estudos sem dados primários, revisões e editoriais foram excluídos.

A seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas por revisores independentes, e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool. Quando possível, foi realizada metanálise com modelo de efeitos aleatórios no STATA v16, com avaliação de heterogeneidade pelos testes I^2 e Q . A revisão seguiu as diretrizes PRISMA e foi registrada no PROSPERO (CRD42021290713).

7.5. Resultados apresentados

Os resultados apresentados pelo demandante foram comparados àqueles obtidos pela parecerista e estão resumidos no Quadro 5, considerando apenas os desfechos avaliados por ambas as partes.

Quadro 5. Comparação entre resultados obtidos pelo demandante e parecerista, conforme desfechos

Desfecho	Demandante	Parecerista
Incidência de infecção pelo HIV	<u>Landovitz et al., 2021</u> Cabotegravir: 0,41 por 100 pessoas-ano TDF/FTC: 1,22 por 100 pessoas-ano HR: 0,34 (IC 95%: 0,18 a 0,62; p-valor<0,001) <u>Fonner et al. (2023)</u> CAB-LA versus TDF/FTC – risco relativo (IC 95%) Infecção por HIV: 0,21 (0,07 a 0,61)	<u>Landovitz et al., 2021</u> 52 infecções incidentes por HIV: 13 no grupo CAB-LA versus 39 no grupo TDF/FTC; Incidência de 0,41 vs 1,22 por 100 pessoas-ano; HR 0,34 (IC95% 0,18–0,62). <u>Delany-Moretlw et al., 2022</u> 40 infecções incidentes: 4 no grupo CAB-LA versus 36 no grupo TDF/FTC; Incidência de 0,2 vs 1,85 casos/100 pessoas-ano; HR 0,12 (IC95% 0,05–0,31; p<0,0001). <u>Fonner et al. (2023)</u> Meta-análise de 4 ECRs demonstrou RR agrupado de aquisição de HIV de 0,21 (IC95% 0,07–0,61) Certeza da evidência: alta
Segurança	<u>Landovitz et al., 2021</u> Cabotegravir: 92,4% TDF/FTC: 92,7% EAs de grau ≥3 Cabotegravir: 31,9% TDF/FTC: 33,6% EAs graves Cabotegravir: 5,3% TDF/FTC: 5,3% EAs de interesse especial: distúrbios convulsivos Cabotegravir: 0,1% TDF/FTC: 0,2% EAs de interesse especial: EA relacionado ao fígado que resultou em descontinuação do tratamento oral ou ambos (oral e IM) Cabotegravir: 2,1% TDF/FTC: 2,1%	<u>Landovitz et al., 2021</u> EAs de grau ≥2: CAB-LA 92,4% TDF/FTC: 92,7% EAs de grau ≥3: CAB-LA: 31,9% versus TDF/FTC: 33,6% EAs graves: CAB-LA: 5,3% versus TDF/FTC: 5,3% EAs graves: distúrbios convulsivos Cabotegravir: 0,1% TDF/FTC: 0,2% EA relacionado ao fígado que resultou em descontinuação do tratamento oral ou ambos (oral e IM) Cabotegravir: 2,1% TDF/FTC: 2,1% <u>Delany-Moretlw et al., 2022</u> Eventos adversos semelhantes entre os grupos, exceto RLIs mais frequentes com CAB-LA (38,0% vs 10,7%). <u>Fonner et al. (2023)</u> EA de grau ≥ 2: 1,00 (0,98 a 1,01)

	<u>Fonner et al. (2023)</u> EA de grau ≥ 2 : 1,00 (0,98 a 1,01) EA grave: 0,99 (0,79 a 1,23)	EA grave: 0,99 (0,79 a 1,23) Certeza da evidência: alta
Mortalidade	<u>Landovitz et al., 2021</u> Cabotegravir: 4 TDF/FTC: 7 HR: 0,57 (IC 95%: 0,17 a 1,96)	<u>Landovitz et al., 2021</u> CAB-LA: 4 versus TDF/FTC: 7 HR: 0,57 (IC 95%: 0,17 a 1,96)
Resistência	<u>Fonner et al., 2023</u> Resistência à INSTI: 20,90 (2,19 a 199,74)	<u>Fonner et al., 2023</u> Resistência à INSTI: 20,90 (2,19 a 199,74)

Legenda: INSTI: inibidor da enzima integrase; RLI: reações no local da injeção.

7.6. Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos estudos utilizados no dossiê, o demandante informa a utilização das ferramentas AMSTAR-2²¹ para revisões sistemáticas e da *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)²² para ensaios clínicos randomizados.

O demandante relata que no ECR incluído (Landovitz et al. 2021), a avaliação do risco de viés pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) levou a risco baixo em todos os desfechos.

Os pareceristas adicionalmente avaliaram o risco de viés do estudo de Delany-Moretwe et al. (2022) e informam que ambos (Landovitz et al. 2021 e Delany-Moretwe et al., 2022) apresentam baixo risco de viés em todos os domínios da ferramenta, conforme Figura 2.

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>
Landovitz et al. (2021)						
Delany-Moretwe et al. (2022)						

Baixo risco
 Algumas preocupações
 Alto risco

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Legenda: D1 - Processo de randomização; D2 - Desvios das intervenções pretendidas; D3 - Dados de desfecho ausentes; D4 - Mensuração do desfecho; e D5 - Seleção do resultado relatado

Referente a avaliação do risco de viés realizada pela revisão sistemática com meta-análise do estudo Fonner et al. (2023)¹⁹, identificou também risco baixo de viés, visto que o estudo apresentou robustez

metodológica importante. Entretanto, observou-se pontos críticos por não investigar viés de publicação nem avaliar formalmente o impacto do risco de viés nos resultados quantitativos.

7.7. Certeza das evidências

No dossiê, o demandante relata alta qualidade em todos os desfechos avaliados pelo GRADE, conforme abaixo (páginas 57 e 135 do dossiê):

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Infecção por HIV							
4	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
4	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria.

Figura 3. Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos pelo demandante
Fonte: páginas 57 e 135 do dossiê do demandante

Como parte da atualização das evidências conduzida pela parecerista, incluindo os estudos selecionados (Landovitz et al., 2021¹⁷; Delany-Moretlw et al., 2022¹⁸; e Fonner et al., 2023¹⁹), a avaliação da certeza da evidência, presente no Quadro 6, manteve-se com alta qualidade referente aos desfechos incidência de infecção pelo HIV e segurança.

Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência realizada pelos pareceristas

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CAB-LA	TDF/FTC	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidência de infecção pelo HIV (avaliado com: 100 pessoas-ano)

3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave		2101 participantes	2117 participantes	HR 0.34 (0.05 para 0.62) [Incidência de infecção pelo HIV]	2 menos por 100 (de 4 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
							-	3.8%		2 menos por 100 (de 4 menos para 1 menos)		

Eventos adversos (avaliado com: %)

3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave		3745/3894 (96.2%)	3756/3892 (96.5%)	não combinado	Ver comentário	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
								0.0%		não combinado		

Legenda: CAB-LA – Cabotegravir de longa ação; TDF/FTC - Tenofovir/Emtricitabina; CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

7.8. Evidências adicionais incluídas pelo demandante

Adolescentes - Estudo MOCHA²³

O estudo MOCHA foi utilizado como base para aprovação regulatória do cabotegravir para adolescentes acima de 12 anos e 35kg. De acordo com esse estudo, nenhum ajuste de dose de CAB é necessário para adolescentes. O uso de CAB em adolescentes com HIV (idade entre 12 e menos de 18 anos e peso ≥ 35 kg) forneceu dados de farmacocinética (PK) e segurança considerados favoráveis ao uso do regime CAB PrEP em indivíduos com peso de pelo menos 35 kg.²³

Um modelo de farmacocinética populacional foi utilizado para prever a exposição sistêmica ao CAB após os regimes de dosagem a cada 4 e 8 semanas. Os perfis de concentração de CAB simulados ao longo do tempo foram previstos para permanecer acima do limite de eficácia de 0,65 $\mu\text{g/mL}$ em pelo menos 95% da população adolescente virtual durante os intervalos de dosagem e altamente comparáveis às exposições observadas em adultos. Além disso, as concentrações medianas previstas de CAB ficaram abaixo do limite de segurança de 22,5 $\mu\text{g/mL}$.²³

Com relação à segurança, 52% dos participantes tiveram efeitos adversos relacionados à medicação, sendo o principal deles o efeito adverso relacionado à injeção e apenas 1 participante (4%) descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos. A duração mediana desse foi de 3-4 dias e houve decréscimo da proporção de participantes relatando dor no local da injeção após a segunda visita. Os autores concluíram que efeitos adversos não esperados não surgiram nessa avaliação.²⁴

PrEP 15-19 Choices²⁵

O protocolo PrEP 15-19 Choices é um estudo de implementação do cabotegravir injetável de longa ação realizado no Brasil, com foco na prevenção do HIV entre adolescentes de minorias sexuais e de gênero, com idades entre 15 e 19 anos. O estudo está ocorrendo em três capitais brasileiras: Salvador, Belo Horizonte e São Paulo, e busca avaliar a implementação de três modalidades de profilaxia pré-exposição (PrEP): oral diária, oral sob demanda (ED-PrEP) e cabotegravir injetável de longa duração. A importância da PrEP nessa população reside no aumento da vulnerabilidade ao HIV devido a fatores como baixa adesão a métodos preventivos tradicionais, estigma, discriminação e barreiras sociais, além da necessidade de alternativas eficazes e acessíveis para adolescentes em contextos de risco.²⁵

Nesse protocolo, o cabotegravir injetável de longa duração é administrado em doses de 600 mg (3 mL) por via intramuscular no glúteo. A aplicação segue um esquema inicial com duas doses: a primeira no momento da inclusão no estudo e a segunda após um mês. Posteriormente, as doses são administradas a cada dois meses, semelhante aos estudos de registro do cabotegravir para essa indicação. Essa modalidade

elimina a necessidade de adesão diária, sendo especialmente útil para adolescentes com dificuldades em manter o uso regular de comprimidos.²⁵

- Patterns of Choice, Switching, and Discontinuation of Oral and Injectable PrEP Among Adolescents (CROI 2025)²⁶

Este trabalho representa a primeira publicação do grupo PrEP 15-19, que investigou padrões de escolha, troca e descontinuação entre PrEP oral e PrEP injetável de longa ação (cabotegravir, LAI-PrEP) em adolescentes de 15 a 19 anos no Brasil. Entre abril e setembro de 2024, foram coletados dados via questionários e registros de prescrição, analisando a escolha inicial do tipo de PrEP após a introdução do cabotegravir, mudanças de modalidade e interrupção do uso.^{26,27} Os resultados apontam que a maioria dos participantes inicialmente escolheu a PrEP oral (69%), enquanto 31% optaram pelo cabotegravir injetável. Apesar dessa preferência inicial pela via oral, a taxa de troca para a PrEP injetável foi considerável (14%, contra apenas 2% no sentido inverso), refletindo maior persistência entre usuários de cabotegravir. A descontinuação foi menor no grupo do cabotegravir (3%) do que no grupo oral (5%), sugerindo que o uso do cabotegravir favorece a continuidade do tratamento.^{26,27}

HPTN 083-01^{28,29}

O estudo HPTN 083-01 foi realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade e aceitabilidade da cabotegravir de ação prolongada (CAB-LA) como profilaxia pré-exposição (PrEP) em adolescentes atribuídos ao sexo masculino ao nascimento, incluindo homens que fazem sexo com homens (HSH), mulheres transgênero (MTG). A pesquisa buscou estabelecer dados mínimos necessários para apoiar o uso de CAB LA na prevenção do HIV entre adolescentes. A investigação foi estruturada em três etapas: o uso diário de CAB oral por cinco semanas (Etapa 1), a administração de cinco injeções intramusculares de CAB LA em intervalos de oito semanas após uma dose inicial (Etapa 2), e o acompanhamento trimestral dos participantes por 48 semanas após a última injeção (Etapa 3). Durante o estudo, os participantes passaram por exames físicos, coletas laboratoriais e avaliações de aceitabilidade, além de receberem aconselhamento sobre redução de riscos e adesão ao tratamento.^{28,29}

Os resultados obtidos foram limitados devido a desafios como a pandemia mundial e dificuldades no recrutamento de uma população minoritária sexual e de gênero. Apesar disso, nove adolescentes com idades entre 15 e 17 anos foram inscritos, todos recebendo pelo menos uma dose do medicamento. O perfil de segurança e tolerabilidade foi consistente com o observado na população adulta no estudo HPTN 083. Dos participantes, 78% completaram todas as cinco injeções, e 67% indicaram que consideraram usar CAB LA para prevenção do HIV no futuro. O evento adverso mais frequente relacionado ao medicamento foi a

dor no local da injeção, relatada por 56% dos participantes. Apenas um participante interrompeu o tratamento devido à intolerância.^{28,29}

Os resultados de farmacocinética (PK) obtidos no estudo indicaram que as concentrações de cabotegravir nos adolescentes eram consistentes com as observadas em adultos no estudo HPTN 083. No momento da injeção na semana 33, a concentração média de cabotegravir foi de 2,0 microgramas/mL, similar à concentração média de 1,78 microgramas/mL observada em adultos. Esses dados sugerem que o perfil farmacocinético do CAB LA em adolescentes é comparável ao de adultos, garantindo níveis adequados de exposição ao medicamento para prevenção do HIV.^{28,29}

Em conclusão, os dados obtidos no estudo HPTN 083-01 demonstraram que o CAB LA apresenta um perfil de segurança, tolerabilidade e aceitabilidade semelhante ao observado em estudos com adultos. Embora o número de participantes tenha sido pequeno, os resultados indicam que a cabotegravir de ação prolongada pode ser uma opção para a prevenção do HIV em adolescentes, especialmente aqueles pertencentes a populações vulneráveis.^{28,29}

Estudo de implementação de Cabotegravir injetável no Brasil (18-30 anos)³⁰

O estudo ImPrEP CAB Brasil é uma pesquisa de implementação que visa avaliar a viabilidade, aceitabilidade e eficácia da incorporação do cabotegravir injetável de longa duração (CAB-LA) como profilaxia pré-exposição (PrEP) nos serviços públicos de saúde em seis cidades brasileiras. Focado em jovens minorias sexuais e de gênero de 18 a 30 anos, o estudo utiliza métodos híbridos de implementação e eficácia, incluindo lembretes digitais para consultas de injeção e análises qualitativas e clínicas. Com acompanhamento de 25 meses, os resultados esperados incluem a comparação da incidência de HIV entre os grupos que utilizam CAB-LA e PrEP oral, além da avaliação da eficácia das ferramentas digitais. Este é o primeiro estudo na América Latina a investigar a implementação do CAB-LA, contribuindo para estratégias programáticas que promovam alternativas sustentáveis, equitativas e eficazes para reduzir a incidência de HIV no Brasil.³⁰

Resultados iniciais foram publicados em 2025, com 1447 participantes recrutados, sendo que 83% optaram pelo CAB-LA como método de prevenção contra o HIV. A adesão às injeções no prazo correto foi alta, com 94% de pontualidade ao longo do acompanhamento. A quantidade de dias cobertos pela prevenção foi significativamente maior para o CAB-LA (95%) em comparação aos indivíduos que escolheram utilizar PrEP oral (58%). Em termos de infecções, não houve soroconversões na coorte que escolheu CAB-LA, enquanto houve incidência de 1/100 pessoas-ano na coorte de escolha do PrEP oral e 1,5/100 pessoas-ano na coorte de comparação (braço comparativo que inclui pessoas em uso de PrEP no SUS, fora do estudo).

Conclui-se que o CAB-LA demonstrou maior eficácia e adesão, sendo uma ferramenta promissora para superar os desafios de adesão ao PrEP oral, especialmente entre populações jovens e vulneráveis.³¹

7.9. Evidências adicionais incluídas pelos pareceristas

Wang et al., 2023³²

Wang et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a segurança e a eficácia de antirretrovirais injetáveis de longa ação na prevenção e no tratamento da infecção pelo HIV-1. Foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados, totalizando 10.957 participantes adultos (≥ 18 anos). Para prevenção do HIV, foram avaliados o cabotegravir de longa ação (CAB-LA) e a rilpivirina de longa ação (RPV-LA). Os comparadores incluíram placebo, ausência de tratamento e a PrEP oral diária com (TDF/FTC).

A revisão realizou buscas nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library até novembro de 2022. Foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados, dos quais sete avaliaram a prevenção da infecção pelo HIV. Destes, três estudos compararam CAB-LA com placebo (Landovitz et al. 2018¹⁷; Markowitz et al., 2017³³; Spreen et al. 2017³⁴) e dois estudos compararam CAB-LA com TDF/FTC (HPTN 083 e HPTN 084). Spreen et al. 2017 realizou estudo de fase I, aberto, com nove coortes paralelas, conduzido em voluntários saudáveis para avaliar a farmacocinética plasmática e tecidual após administração de dose única de CAB-LA por via intramuscular ou subcutânea. Landovitz et al. 2018¹⁷; Markowitz et al., 2017 realizaram estudo de fase 2a, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, sem infecção pelo HIV no momento da triagem para avaliação dos desfechos: segurança, tolerabilidade, parâmetros farmacocinéticos, eventos ocorridos durante as fases oral e injetável, soroconversão para HIV, ocorrência de gravidez durante a fase de eliminação do medicamento e avaliação da satisfação dos participantes com o tratamento.

Entretanto, houve maior frequência de reações no local da injeção. A principal análise de eficácia para prevenção comparou CAB-LA com TDF/FTC e incluiu 10.290 participantes dos estudos HPTN 083 e HPTN 084.

Donnell et al., 2023²⁹

Donnell et al. (2023) realizaram uma análise baseada em placebo contrafactual utilizando dados do ensaio clínico randomizado HPTN 084, que comparou cabotegravir de longa ação (CAB-LA) com tenofovir desoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) para profilaxia pré-exposição (PrEP) ao HIV em 3.224 mulheres cisgênero HIV-negativas, com idade entre 18 e 45 anos, recrutadas em sete países da África Subsaariana. Como não havia grupo placebo por razões éticas, foram utilizados dados de três estudos contemporâneos

(AMP: women's: HVTN703/HPTN 081; ECHO; e HVTN 702) para estimar a incidência de HIV em um cenário hipotético sem PrEP.

Na comparação direta do HPTN 084, o CAB-LA demonstrou superioridade em relação ao TDF/FTC, com incidência de HIV de 0,20 casos por 100 pessoas-ano (4 infecções) versus 1,85 casos por 100 pessoas-ano (36 infecções), correspondendo a uma redução relativa do risco de 88% (IC95%: 69%–95%). Nas análises contrafactuais, o CAB-LA apresentou eficácia consistente e elevada em comparação à ausência de PrEP, com redução do risco de infecção pelo HIV variando de 92,8% a 94,7%, dependendo do cenário analisado dos estudos envolvidos. As taxas estimadas de incidência no grupo placebo variaram entre 2,78 e 4,95 casos por 100 pessoas-ano, enquanto as taxas observadas com CAB-LA permaneceram entre 0,20 e 0,30 casos por 100 pessoas-ano.

Por sua vez, a eficácia estimada do TDF/FTC em relação ao placebo foi substancialmente menor, variando de 16,5% a 44,2%, resultado compatível com a baixa adesão observada ao tratamento oral, uma vez que apenas 54,3% a 55,9% das amostras apresentaram tenofovir detectável em plasma.

Kamya al., 2024 ³⁵

Kamya et al. (2024) realizaram uma extensão aberta de 48 semanas de três ensaios clínicos randomizados conduzidos em áreas rurais de Uganda e Quênia, envolvendo adolescentes e adultos com idade ≥ 15 anos, HIV negativos e com risco percebido de aquisição do HIV. Foram incluídos 984 participantes previamente randomizados (487 no grupo intervenção e 497 no grupo controle). A intervenção consistiu em um modelo de prevenção baseado na escolha dinâmica entre CAB-LA, PrEP oral com TDF/FTC e PEP, com possibilidade de troca entre estratégias ao longo do seguimento. O grupo controle recebeu o padrão de cuidado local, com acesso à PrEP oral e PEP, sem acesso ao CAB-LA.

O estudo avaliou como desfecho primário a cobertura de prevenção biomédica do HIV (proporção do tempo de seguimento coberta por PrEP oral, PEP ou CAB-LA) e como desfecho secundário, a incidência de infecção pelo HIV. Diferentemente dos estudos pivotais HPTN 083 e HPTN 084, este ensaio não comparou diretamente CAB-LA versus placebo ou ausência de tratamento. Entretanto, o racional do estudo baseou-se nas evidências prévias de superioridade do CAB-LA em relação ao TDF/FTC observadas nesses ensaios.

No presente estudo, a análise comparou um modelo de prevenção que incluía CAB-LA, TDF/FTC e PEP versus o padrão de cuidado baseado predominantemente em TDF/FTC. A cobertura média de prevenção biomédica foi estimada por métodos de inferência causal (*Targeted Minimum Loss-Based Estimation*), com ajuste para variáveis prognósticas e análises por subgrupos de sexo e idade. Durante o seguimento, 274 dos 485 participantes (56%) do grupo intervenção utilizaram CAB-LA em algum momento, 255 (53%) utilizaram

PrEP oral e 10 (2%) utilizaram PEP. Entre os usuários de CAB-LA, 43% não utilizavam previamente PrEP oral ou PEP, sugerindo ampliação da cobertura preventiva além da simples substituição da PrEP oral.

A cobertura média de prevenção biomédica foi significativamente maior no grupo que recebeu a estratégia com CAB-LA, alcançando 69,7% (IC95% 64,9–74,5), em comparação a 13,3% (IC95% 10,2–16,3) no padrão de cuidado, resultando em diferença absoluta de 56,4 pontos percentuais (IC95% 50,8–62,1; $p < 0,0001$). O benefício foi observado de forma consistente entre mulheres (52,8 pontos percentuais), homens (65,6 pontos percentuais), participantes de 15 a 24 anos (59,1 pontos percentuais) e indivíduos com 25 anos ou mais (55,4 pontos percentuais).

Quanto à incidência de infecção pelo HIV, não ocorreram novos casos no grupo intervenção durante 400 pessoas-ano de acompanhamento, enquanto foram registrados sete casos no grupo controle durante 390 pessoas-ano, correspondendo a uma diferença absoluta de incidência de 1,8 caso por 100 pessoas-ano (IC95% 0,4–3,2; $p = 0,014$), favorecendo a estratégia que incluiu CAB-LA. Em relação à segurança, entre os 274 participantes expostos ao CAB-LA, sete (3%) apresentaram exantema grau 2 após as injeções, resultando na descontinuação do tratamento por precaução. Não foram observadas reações de hipersensibilidade, e os eventos adversos graves relatados não apresentaram relação causal com o cabotegravir. Em conjunto, os resultados demonstraram aumento expressivo da cobertura preventiva e ausência de novas infecções por HIV na estratégia que incorporou o CAB-LA.

7.10. Considerações sobre as evidências

As evidências clínicas disponíveis demonstram de forma consistente que o cabotegravir injetável de longa ação (CAB-LA) é mais eficaz que a profilaxia pré-exposição oral com tenofovir desoproxila fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) na prevenção da infecção pelo HIV-1 em populações sob maior risco de exposição ao vírus. Os estudos pivotais HPTN 083 e HPTN 084 evidenciaram reduções expressivas da incidência de HIV, com reduções relativas de risco variando entre 66% e 91% em favor do CAB-LA. Esses resultados foram corroborados por revisão sistemática e metanálise, que demonstraram redução global de aproximadamente 79% no risco de infecção quando comparado à PrEP oral diária.

A superioridade observada do CAB-LA parece estar relacionada, em grande parte, à menor dependência da adesão diária ao tratamento. Nos estudos avaliados, a maioria das infecções observadas entre usuários de TDF/FTC ocorreu em participantes com evidências de adesão inadequada ao esquema oral, enquanto o CAB-LA manteve elevada efetividade mesmo em cenários de menor adesão às visitas de acompanhamento. Os benefícios foram consistentes entre diferentes populações avaliadas, incluindo homens que fazem sexo com homens, mulheres transgênero, e mulheres cisgênero africanas, o que sugere

ampla aplicabilidade clínica da tecnologia para grupos prioritários contemplados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de prevenção do HIV no país.

Em relação à segurança, o CAB-LA apresentou perfil global semelhante ao TDF/FTC para eventos adversos frequentes e graves. As reações no local da injeção constituíram o evento adverso mais frequente, porém foram predominantemente leves ou moderadas e raramente resultaram na interrupção do tratamento. Embora tenham sido observados casos de resistência associada aos inibidores da integrase em algumas infecções ocorridas durante o uso de CAB-LA, o número absoluto de eventos foi baixo e não comprometeu o benefício clínico global observado. Em conjunto, as evidências apontam que o CAB-LA representa uma alternativa terapêutica eficaz e segura à PrEP oral diária, com potencial para ampliar a efetividade das estratégias de prevenção do HIV-1, especialmente em indivíduos com dificuldades de adesão ao tratamento oral contínuo.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1. Avaliação econômica

No Quadro 7 sintetiza as principais características da avaliação econômica apresentada pelo demandante e a respectiva apreciação crítica dos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.⁷

Quadro 7. Características da avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Cabotegravir x TDF/FTC	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	População compreendendo minorias de sexo e gênero com risco aumentado para a infecção pelo HIV-1. Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgêneros entre 15-30 anos com peso corporal igual ou superior à 35 kg.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<i>Lifetime</i>	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade foram obtidos na literatura para a população geral e da desutilidade associada à infecção pelo HIV.	Adequado.
Medidas da efetividade	Incidência de HIV	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos, custos de administração e consultas de acompanhamento, monitoramento, manejo de eventos adversos, tratamento da infecção pelo HIV e custos associados à resistência aos antirretrovirais.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Markov	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística e probabilística	Adequado.

O demandante conduziu uma análise de custo-utilidade, sob a perspectiva do SUS, comparando cabotegravir com a profilaxia pré-exposição TDF/FTC. A população-alvo incluiu homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transgênero (MTG), com idade superior a 15 anos, peso corporal ≥ 35 kg e idade inferior a 30 anos, por considerarem esses serem os grupos com maior risco de infecção pelo HIV e maiores taxas de descontinuação da PrEP oral.

Conforme ilustrado na Figura 4, o modelo econômico foi estruturado como um modelo de Markov com ciclos baseado no Boletim Epidemiológico de Dezembro 2024 e IBGE 2024 e sendo acompanhados até os 100 anos de idade ou morte, de forma a capturar todos os custos e desfechos em saúde associados às estratégias de profilaxia avaliadas.

Os indivíduos ingressaram no modelo recebendo uma das estratégias de profilaxia pré-exposição avaliadas (CAB-LA ou TDF/FTC) e transitavam entre estados de saúde relacionados à prevenção e ao manejo da infecção pelo HIV. Os principais estados considerados incluíram: indivíduo em uso de PrEP sem infecção

refletem, portanto, a progressão entre os estados de prevenção, infecção, resistência e morte ao longo dos ciclos mensais da análise.

O quadro a seguir apresenta os valores de probabilidade adotados pelo demandante.

Quadro 8. Parâmetros incluídos no modelo do demandante

Comparadores	Dados	Referência
Incidência de HIV		
Incidência de HIV sem PrEP	3,26/100 (IC 95% 1,85-4,64/100)	Torres et al, 2023
FTC/TDF vs. no PrEP	77,39%	Hawkins et al., 2025
CAB-LA vs. no PrEP	91,88%	Hawkins et al., 2025
Eventos adversos CAB-LA		
Leve	33,8%	HPTN 083 (Landovitz et al, 2021)
Moderado	45,1%	HPTN 083 (Landovitz et al, 2021)
Severo	2,6%	HPTN 083 (Landovitz et al, 2021)
Incidência de resistência		
CAB-LA	0,16%	HPTN 083 (Landovitz et al, 2021)
FTC/TDF	0,19%	HPTN 083 (Landovitz et al, 2021)
Infecções secundárias – HIV		
Transmissão de HIV	1,38 indivíduos ao longo da vida	Cambiano et al, 2018
Adesão e persistência		
CAB-LA	74,9% em 12 meses	Traeger et al, 2025
FTC/TDF	57,60% em 12 meses	Ministério da saúde, 2025

Fonte: Dados do dossiê do demandante dos itens 7.2.9, 7.2.10, 7.2.11, 7.2.12 e 7.2.13.

Como medida de efetividade, foram utilizados os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Para os indivíduos que adquiriram infecção pelo HIV, foi aplicada uma desutilidade associada à condição, enquanto os valores de utilidade da população geral brasileira foram utilizados para representar a qualidade de vida dos indivíduos não infectados. Os parâmetros de utilidade adotados no modelo estão apresentados na figura a seguir.

Tabela 20. Valores de utilidade considerados no modelo.

Parâmetro	Utilidade	Referência
Desutilidade pela infecção por HIV	-0,11	Miners et al., 2014 (87)

Fonte: elaboração própria.

Figura 5. Parâmetros de desutilidade
Fonte: Tabela 20 do dossiê do demandante.

O modelo de avaliação econômica contemplou os custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS,

especificamente, os custos dos medicamentos utilizados para a profilaxia pré-exposição, custos de administração e consultas de acompanhamento, monitoramento, manejo de eventos adversos, tratamento da infecção pelo HIV e custos associados à resistência aos antirretrovirais. Os custos indiretos não foram considerados.

Para a mensuração dos custos da profilaxia pelo demandante, foi considerado o preço proposto para incorporação do cabotegravir (R\$ 1.110,00) e o preço de aquisição do TDF/FTC (R\$ 2,81 por comprimido) considerando o valor de compra do contrato no 00224/2024 realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde do SUS. Os custos do tratamento foram estimados de acordo com os esquemas posológicos recomendados para cada tecnologia, incorporando as diferenças observadas nos padrões de persistência e descontinuação do tratamento ao longo do tempo.

Os custos de monitoramento foram estimados com base nos procedimentos previstos nos PCDT para PrEP e valorados utilizando a tabela SIGTAP. Adicionalmente, foram considerados os custos relacionados ao manejo das reações no local da aplicação associadas ao cabotegravir, bem como os custos decorrentes do tratamento e acompanhamento de indivíduos que adquirirem infecção pelo HIV, incluindo terapia antirretroviral, monitoramento clínico, hospitalizações, comorbidades relacionadas à doença e manejo de casos com resistência aos antirretrovirais. Os parâmetros de custos utilizados no modelo são apresentados nas tabelas a seguir.

Tabela 17. Custos de monitoramento considerados no modelo.

Parâmetros	Custos
Custo de monitoramento – cabotegravir ano 1	R\$ 773,47
Custo de monitoramento – cabotegravir ano 2+	R\$ 432,85
Custo de monitoramento – TDF/FTC ano 1	R\$ 596,60
Custo de monitoramento – TDF/FTC ano 2+	R\$ 435,18

TDF/FTC: Tenofovir desoproxilntricitabina

Figura 6. Custos de monitoramento considerados no modelo do demandante

Fonte: Tabela 17 do dossiê do demandante

Tabela 18. Custos mensais do manejo do HIV considerados no modelo

Parâmetros	Custos
Custo infecções HIV – Manejo do paciente	R\$ 638,40
Custo infecções HIV – Custo da TARV	R\$ 203,79

TARV: terapia antirretroviral; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

Figura 7. Custos mensais do manejo do HIV considerados no modelo do demandante

Fonte: Tabela 18 do dossiê do demandante

Tabela 19. Custos associados a resistência considerados no modelo

Parâmetros	Custos
Custo Anual da TARV sem resistência (TDF/3TC + DTG)	R\$ 2.445,50
Custo Anual da TARV com resistência (TDF/3TC + DRV)	R\$ 5.690,35

TARV: terapia antirretroviral; TDF/3TC: tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir.

Figura 8. Custos associados à resistência considerados no modelo do demandante
Fonte: Tabela 19 do dossiê do demandante

Em relação às análises de sensibilidade, o demandante realizou análise determinística e probabilística. Na análise de sensibilidade determinística, foram exploradas variações nos principais parâmetros clínicos, de utilidade e de custos, com o objetivo de avaliar o impacto dessas incertezas sobre a razão de custo-utilidade incremental (Quadro 9). Sempre que disponíveis, foram utilizados os limites inferior e superior dos intervalos de confiança de 95%; para os demais parâmetros, foi aplicada uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao valor de referência. Para a taxa de desconto, foram avaliados cenários alternativos variando entre 0% e 10%.

Quadro 9. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística no gráfico de tornado realizada pelo demandante

Parâmetros	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo
Taxa de desconto – desfechos de custo	5%	0%	10%
Incidência de HIV em HSH e TGW – sem PrEP	3,26	1,85	4,64
Persistência de PrEP em 12 meses – CAB-LA	74,9%	66,3%	81,6%
Regressão beta-meta para redução de risco relativa com rEP oral	-2,78	-3,87	-1,76
Regressão alfa-meta para redução de risco relativa com PrEP oral	0,91	0,34	1,52
Taxa de desconto – desfechos de saúde	5%	0	10%
Redução relativa de incidência de HIV com CAB-LA	0,92	0,841	0,964
Média de infecções secundárias no período <i>lifetime</i>	1,38	1,11	1,65
Custo mensal com consultas relacionadas ao HIV	R\$638	519,43	769,46
Persistência em PrEP em 6 meses – CAB-LA	87,95	81,3%	92,1%
Custo mensal de esquemas antirretrovirais	R\$204	165,81	245,63
Adesão a PrEP oral - % de tenofovir detectável	86%	82%	89%
Desutilidade	-0,11	-0,13	-0,10
Redução relativa de incidência de HIV com PrEP oral	0,77	0,759	0,788
Idade de entrada no modelo	24,63	19,80	29,46

Fonte: Tabela 43 do Anexo 9 do dossiê do demandante

Os resultados obtidos pelo demandante estão detalhados no quadro a seguir. A tecnologia demonstrou ser custo-efetiva ao adotar o limiar da Conitec³⁶ para o desfecho de AVAQ ganho (R\$40.000,00/AVAQ ganho), respectivamente.

Quadro 10. Resultado da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante

Comparadores	Custo	QALY	RCEI
Cabotegravir	R\$ 50.028,58	16,98	R\$ 21.313,00
TDF/FTC	R\$ 46.640,38	16,82	
Incremental	R\$ 3.388,20	0,16	

Conforme o demandante, as variáveis de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foram a taxa de desconto e a incidência de HIV. Já na análise de sensibilidade probabilística, 80% das simulações permaneceram no quadrante superior direito (isto é, maior efetividade e maior custo) e 20% no quadrante inferior direito (maior efetividade e menor custo) (Figura 9).

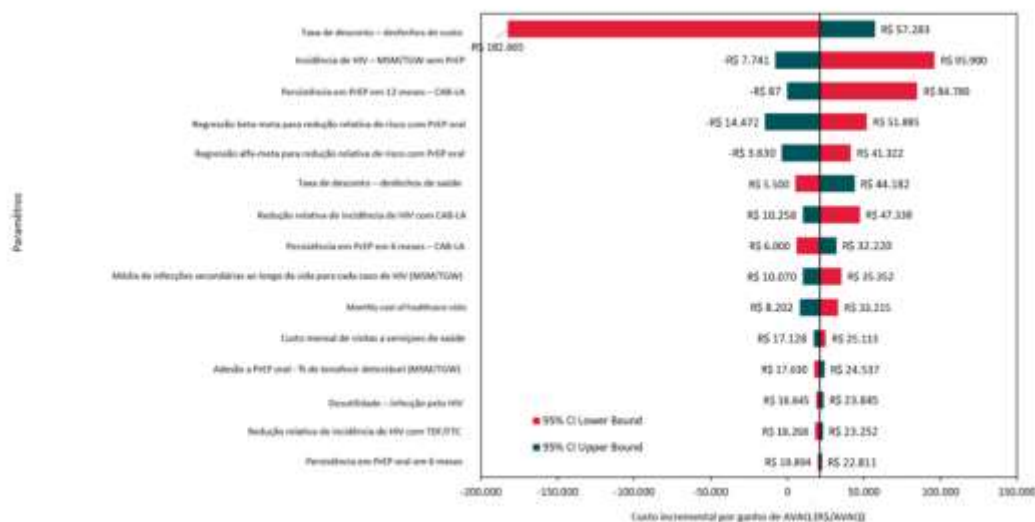


Figura 9. Diagrama de tornado
Fonte: Figura 6 do dossiê do demandante

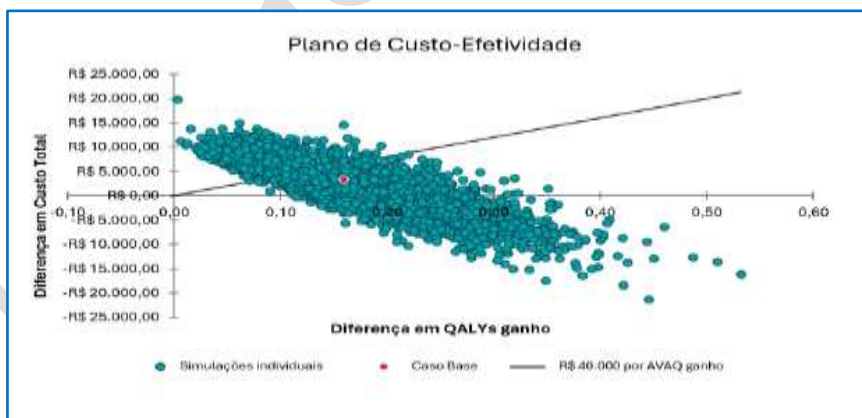


Figura 10. Análise probabilística realizada pelo demandante
Fonte: Figura 7 do dossiê do demandante

8.1.1. Análise crítica do NATS

O NATS realizou a avaliação crítica da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante e considerou que o modelo econômico adotado é representativo com a história natural da infecção pelo HIV

e os efeitos das estratégias de profilaxia avaliadas. De modo geral, a estrutura do modelo, as premissas adotadas e as fontes de dados utilizadas mostraram-se compatíveis com a questão de decisão e com as recomendações metodológicas vigentes para avaliações econômicas em saúde.

No entanto, o valor informado de compra do TDF/FTC de R\$ 2,81 pelo DLOG se refere a aquisição realizada entre o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmaguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o parceiro privado na Parceria para o Desenvolvimento Produtivo. O valor de aquisição a ser considerado deverá ser o de R\$ 3,05 por comprimido referente a contratações realizadas pelo setor de Controle de Medicamentos e Insumos do Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde (DATHI/SVSA/MS) em 2025 e vigente em 2026.

Após a atualização dos valores, o custo do TDF/FTC passou para R\$ 46.732,30, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 20.735,00 (Quadro 11).

Quadro 11. Resultado da análise de custo-utilidade apresentada pelo NATS.

Comparadores	Custo	QALY	RCEI
Cabotegravir	R\$ 50.028,58	16,98	R\$ 20.735,00
TDF/FTC	R\$ 46.732,30	16,82	
Incremental	R\$ 3.296,27	0,16	

Fonte: Tabela 8 do dossiê do demandante

Considera-se que a delimitação da população elegível à faixa etária de 15 a 30 anos, adotada pelo demandante em razão do maior risco de infecção pelo HIV e da menor adesão à PrEP oral observados nesse grupo, poderia ser complementada com uma discussão sobre sua representatividade em relação à população elegível prevista no atual PCDT da PrEP¹², o qual não estabelece limite etário para utilização da tecnologia, contemplando pessoas em situação de risco aumentado para infecção pelo HIV.

Nesse contexto, considera-se que a inclusão de uma população mais abrangente, alinhada às indicações do PCDT e da ANVISA, poderia contribuir para ampliar a aplicabilidade dos resultados da AvE e da AIO, tornando as estimativas mais representativas do cenário de utilização da tecnologia no SUS.

8.2. Impacto orçamentário

No que se refere à análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, as principais características metodológicas adotadas e as considerações dos pareceristas se encontram descritas no quadro a seguir.

Quadro 12. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Cabotegravir	Adequado.
Comparador	TDF/FTC	Adequado.
População-alvo e subgrupo	População compreendendo minorias de sexo e gênero com risco aumentado para infecção pelo HIV-1 (Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero entre 15 e 30 anos, com peso corporal ≥ 35 kg).	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), sem cabotegravir, com um cenário alternativo, com cabotegravir.	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida. Foram estimados 41.019 pacientes elegíveis para o primeiro ano da análise (2026)	Adequado.
Custos e recursos	Custos médicos diretos, como: custos com PrEP, acompanhamento, manejo de reações adversas, manejo do HIV.	Adequado.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de cenários.	Adequado.

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.³⁷ A análise avaliou a incorporação do cabotegravir para profilaxia pré-exposição ao HIV em homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transgênero (MTG) com idade entre 15 e 30 anos e peso corporal igual ou superior a 35 kg.

A estimativa da população elegível foi realizada com base em dados históricos do Painel PrEP do Ministério da Saúde, referentes ao período de 2018 a 2024. A partir dessa série temporal, o demandante utilizou extrapolação linear para projetar o número de usuários de PrEP nos anos subsequentes, estimando crescimento contínuo da população em acompanhamento ao longo do horizonte analisado. No quadro a seguir é apresentado o tamanho da população calculada pelo demandante.

Quadro 13. População estimada pelo demandante

Ano	Usuários em PrEP
2018	1.219
2019	2.482
2020	3.846
2021	7.321
2022	12.212
2023	20.160
2024	39.975
2025	35.305

2026	41.019
2027	46.733
2028	52.447
2029	58.161
2030	63.875

Fonte: Extraído da tabela 23 do material do dossiê do demandante

O modelo comparou o cenário de referência, no qual 100% dos usuários de PrEP recebem TDF/FTC, com cenários alternativos que incorporam o CAB-LA, mantendo o TDF/FTC como comparador. Para estimar o impacto orçamentário, foram considerados diferentes cenários de difusão da tecnologia, baseados em participações de mercado crescentes ao longo do horizonte temporal de cinco anos. As taxas de adoção consideradas pelo demandante para o cenário-base e para o cenário de difusão lenta são apresentadas no Quadro 14 a seguir.

Relatório preliminar

Quadro 14. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo demandante

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual					
Sem cabotegravir	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Com cabotegravir	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário base (20% a 80%)					
Sem cabotegravir	80,0%	70,0%	50,0%	35,0%	200,0%
Com cabotegravir	20,0%	35,0%	50,0%	65,0%	80,0%
Cenário de difusão lenta (15% a 50%)					
Sem cabotegravir	85,0%	76,25%	67,5%	58,75%	50,0%
Com cabotegravir	15,0%	23,75%	32,5%	41,25%	50,0%

Fonte: Extraído do item 7.5.7 do material do demandante

Com relação aos custos, o demandante considerou os mesmos componentes empregados na análise de custo-utilidade. Foram incluídos os custos anuais de aquisição dos medicamentos (cabotegravir de longa ação e TDF/FTC), os custos de administração e consultas de acompanhamento, os custos de monitoramento da PrEP, os custos relacionados ao manejo de eventos adversos associados ao cabotegravir, bem como os custos decorrentes da infecção pelo HIV, incluindo terapia antirretroviral, assistência relacionada ao HIV e manejo de casos com resistência aos antirretrovirais.

De acordo com as estimativas do demandante, a incorporação do cabotegravir resultaria em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 961.489.404,53 ao longo de cinco anos no cenário-base, que considera uma participação de mercado crescente de 20% no primeiro ano até 80% no quinto ano. No cenário alternativo, caracterizado por uma adoção mais gradual da tecnologia, com participação variando de 15% a 50% no período analisado, o impacto orçamentário acumulado estimado foi de R\$ 620.805.218,85. Os resultados detalhados da análise são apresentados no Quadro 15 a seguir.

Quadro 15. Impacto orçamentário estimado pelo demandante

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	75.521.469,78	89.248.150,51	103.421.503,34	118.041.528,24	133.108.225,23	519.340.877,10
Cenário base (20% a 80%)						
Cenário base	132.472.813,28	202.403.826,64	284.291.451,88	378.053.681,	483.608.508,27	1.480.830.281,07
Impacto orçamentário	56.951.343,50	113.155.676,13	180.869.948,54	260.012.153,32	350.500.283,04	961.489.404,53
Cenário com difusão lenta (15% a 50%)						
Cenário alternativo	118.234.977,40	166.004.325,44	220.925.365,16	282.950.258,91	352.031.169,03	1.140.146.095,94
Impacto orçamentário	42.713.507,62	76.756.174,92	117.503.861,83	164.908.730,67	218.922.943,81	620.805.218,85

Fonte: Extraído e adaptado da tabela 25 e 26 do dossiê do demandante.

8.2.1. Análise crítica do NATS

O Nats conduziu uma análise crítica do relatório do demandante. O principal ponto de atenção refere-se ao custo do comparador. O Nats realizou uma análise ajustando apenas o valor de aquisição do TFD/FTC para R\$ 3,05 por comprimido (em vez de R\$ 2,81 apresentado pelo demandante) conforme contratações realizadas pelo setor de Controle de Medicamentos e Insumos do Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde (DATHI/SVSA/MS) em 2025 e vigente em 2026.

De acordo com as estimativas dos pareceristas, a incorporação do cabotegravir resultaria em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 949.244.282 ao longo de cinco anos no cenário-base, que considera uma participação de mercado crescente de 20% no primeiro ano até 80% no quinto ano. No cenário alternativo, caracterizado por uma adoção mais gradual da tecnologia, com participação variando de 15% a 50% no período analisado, o impacto orçamentário acumulado estimado foi de R\$ 612.895.978. Os resultados atualizados e detalhados da análise são apresentados no Quadro 16 a seguir.

Quadro 16. Impacto orçamentário estimado pelo NATS considerando a população elegível conforme PCDT

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	79.117.213,72	93.344.781,07	108.019.020,50	123.139.932,02	138.707.515,62	542.328.462,94
Cenário base (20% a 80%)						

Cenário base	135.349.408,43	205.066.636,50	286.590.210,46	379.838.122,88	484.728.366,35	1.491.572.744,63
Impacto orçamentário	56.232.194,71	111.721.855,43	178.571.189,95	256.698.190,86	346.020.850,73	949.244.281,69
Cenário com difusão lenta (15% a 50%)						
Cenário alternativo	118.234.977,40	166.004.325,44	220.925.365,16	282.950.258,91	352.031.169,03	1.140.146.095,94
Impacto orçamentário	42.174.146,03	75.783.225,16	116.009.668,75	162.805.639,11	216.123.298,61	612.895.977,67

Fonte: Elaboração própria

Relatório preliminar

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante realizou buscas nas principais agências de avaliação de tecnologia em saúde e os resultados atuais estão resumidos na figura 11.

Tabela 2. Status de avaliação das agências de ATS.

País	Ano	Status de incorporação	Indicação
Canadá (46)	2024	Incorporado	PrEP para adultos e adolescentes em risco, com 12 anos ou mais e pesando pelo menos 35 kg.
Austrália (47)	2023	Avaliação positiva do Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	PrEP para pessoas em que tenofovir disoproxil e emtricitabina (TDF/FTC) são contraindicados, ou pessoas intolerantes ou que relataram adesão subótima ao TDF/FTC.
França (48)	2024	Recomendação positiva da Haute Autorité de Santé	PrEP para adultos e adolescentes acima de 35 kg.
Escócia (49)	2025	Incorporado	PrEP para adultos e adolescentes de alto risco, pesando pelo menos 35 kg, para quem a PrEP oral não é apropriada para atender às suas necessidades de prevenção ao HIV.
Reino Unido (50)	2025	Incorporado	PrEP da infecção por HIV-1 em pacientes adultos e adolescentes que não podem se beneficiar da PrEP oral.

Fonte: elaboração própria. PrEP: profilaxia pré-exposição; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; TDF/FTC: Tenofovir disoproxil fumarato em combinação com emtricitabina

Figura 11. Agência agências de ATS encontrada pelo demandante
Fonte: Tabela 2 do dossiê do demandante

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para a profilaxia pré-exposição à infecção pelo HIV -1. A busca foi realizada em 17 de abril de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials.gov: *HIV Infection | Other terms: Pre-Exposure Prophylaxis OR PrEP | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021*³⁹
- (2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (HIV infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("(Pre-Exposure AND Prophylaxis) OR PrEP")*⁴⁰

Foram considerados estudos clínicos de fases 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 sobre a situação regulatória das tecnologias foram obtidos nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.^{41–}

43

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)⁴⁴, CDA (*Canada's Drug Agency*)⁴⁵ e BRISA da Redetsa.⁴⁶

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificaram-se quatro tecnologias para compor o esquema de profilaxia pré-exposição à infecção pelo HIV-1 (Quadro 17).

Quadro 17. Medicamentos potenciais para profilaxia pré-exposição à infecção pelo HIV-1

Substância ativa	Aprovação para a população em análise	Estudos de Eficácia	Recomendação de agência de ATS	Via de administração	Mecanismo de ação
Lenacapavir (Sunlenca® e Yeztugo®)	Anvisa (2026) EMA (2025) FDA (2022)	Fase 4ª (9) Fase 3ª (10)	NICE: avaliação em andamento (11)	subcutânea e oral	inibidor da proteína do capsídeo p24 do HIV
Alimatravir ou MK-8527	-	Fase 3ª (12) (centro de pesquisa no Brasil)	-	oral	inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos
Vacinas DNA-HIV-PT123 e AIDSVAX	-	Fase 2ª (13)	-	intramuscular	DNA-HIV-PT123: vacina de DNA/ e AIDSVAX: vacina de subunidade proteica (produção de anticorpos contra gp120)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence;

^a Recrutando

^b Completo

O medicamento lenacapavir está registrado na Anvisa para profilaxia e tratamento do HIV-1, com um esquema terapêutico que combina a dosagem inicial e a manutenção a cada seis meses.⁴¹

O medicamento alimatravir está sendo testado na posologia de uma vez ao mês.⁴⁷

As vacinas DNA-HIV-PT123 e AIDSVAX estão sendo testadas em associação ao medicamento tenofovir desoproxila/entricitabina.⁴⁸

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis demonstram, de forma consistente, que o CAB-LA apresenta maior eficácia na prevenção da infecção pelo HIV-1 quando comparado à profilaxia pré-exposição oral com TDF/FTC em populações sob maior risco de infecção. Os estudos HPTN 083 e HPTN 084 evidenciaram reduções substanciais na incidência de infecção pelo HIV, corroboradas por revisão sistemática com metanálise que apontou redução global aproximada de 79% no risco de infecção em favor do CAB-LA. A certeza da evidência para o desfecho da infecção por HIV foi considerada alta.

Em relação à segurança, o cabotegravir apresentou perfil semelhante ao comparador para eventos adversos graves e descontinuação do tratamento. As reações no local da aplicação foram mais frequentes entre os usuários do CAB-LA, porém predominantemente leves ou moderadas e sem impacto relevante na continuidade do tratamento. Não foram identificados sinais de aumento da mortalidade ou de eventos adversos graves relacionados à tecnologia.

A análise econômica apresentada pelo demandante indicou que o cabotegravir seria uma alternativa custo-efetiva, considerando o limiar de R\$ 40 mil por AVAQ e o horizonte temporal adotado e os pressupostos utilizados no modelo. Entretanto, os resultados devem ser interpretados com cautela diante das incertezas inerentes às projeções de longo prazo, especialmente aquelas relacionadas à adesão ao tratamento, à persistência do uso da PrEP e à extrapolação dos benefícios observados nos ensaios clínicos.

No que se refere ao impacto orçamentário, a incorporação do cabotegravir está associada a incremento relevante de gastos para o SUS. Os cenários apresentados pelo demandante estimaram impacto incremental acumulado entre R\$ 620,8 milhões e R\$ 961,5 milhões em cinco anos. Considerando o valor de R\$ 3,05 para TDF/FTC identificado em contratações realizadas pelo setor de Controle de Medicamentos e Insumos do Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde (DATHI/SVSA/MS) em 2025 e vigente em 2026, o impacto incremental acumulado em cinco anos valor entre R\$ 612,9 milhões e R\$ 949,2 milhões.

Dessa forma, embora o cabotegravir represente uma alternativa terapêutica mais efetiva para prevenção da infecção pelo HIV-1, especialmente em populações com maiores desafios de adesão à PrEP oral, sua incorporação ao SUS deve considerar o equilíbrio entre os benefícios clínicos esperados, as incertezas associadas às estimativas econômicas e a sustentabilidade orçamentária do sistema de saúde.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 47/2026 esteve aberta durante o período de 14/4/2026 a 23/4/2026 e recebeu 49 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante, de 32 anos, residente no Rio de Janeiro (RJ), identificou-se como homem gay e homem que faz sexo com homens (HSH). Relatou utilizar o cabotegravir injetável para profilaxia pré-exposição (PrEP) desde janeiro de 2024, no contexto de um estudo clínico. Informou que não apresentou eventos adversos relacionados ao uso do cabotegravir desde o início do tratamento. Também relatou que não houve perda programada de aplicações e que permaneceu em uso contínuo da tecnologia.

Segundo seu relato, amigos, parceiros e outras pessoas de seu convívio utilizam ou buscam a estratégia de prevenção com maior frequência, indicando que o tema se tornou mais conhecido e aceito. Percebe maior conhecimento e procura pela PrEP em comparação com anos anteriores. O participante destacou que, em sua percepção, uma das principais barreiras à utilização da PrEP oral é a necessidade do uso diário de um medicamento. Considera que a formulação injetável pode favorecer a adesão de pessoas que apresentam resistência ou dificuldade em manter o uso contínuo de comprimidos.

Foi questionado ao participante sobre sua percepção em relação à adesão das pessoas à PrEP, considerando que muitos usuários se sentem confortáveis com o uso do medicamento oral e pretendem manter esse esquema. O participante reforçou que, embora observe maior procura pela PrEP de forma geral, identifica entre pessoas que ainda não utilizam a estratégia uma resistência relacionada à necessidade do uso diário do medicamento, destacando que a opção injetável pode atrair esse público.

Foi perguntada sobre a sua experiência com o protocolo de tratamento, especificamente em relação ao uso da formulação oral de cabotegravir para avaliação de tolerabilidade antes do início da terapia injetável e sobre eventual necessidade de utilizá-la em caso de atraso programado nas aplicações. O participante informou que iniciou diretamente o tratamento com o cabotegravir injetável, não apresentou perda programada de aplicações desde o início do estudo e nunca utilizou a formulação oral. Após esclarecimento da representante da Anvisa sobre a existência dessa apresentação, afirmou que desconhecia sua disponibilidade.

Este texto foi produzido com auxílio de Inteligência Artificial mediante supervisão humana, de acordo com as diretrizes e boas práticas estipuladas pela Secretaria de Governo Digital (SGD/MGI) e pelo SERPRO (Serviço Federal de Processamento de Dados) na Cartilha IA Generativa no Serviço Público.

Relatório preliminar

13. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL

Foram tecidos comentários e questionamentos quanto às evidências que mostraram redução de risco de 34%, que em números absolutos correspondem à redução de dois casos a menos de infecção por HIV quando utilizado o cabotegravir injetável em comparação a PrEP oral, a cada 100 pessoas. Ressaltou-se que a potencial incorporação do cabotegravir exigiria alto investimento para uma indicação que não está desassistida no SUS e ponderou-se sobre a implementação de outras estratégias para alcançar populações mais vulneráveis como pretendido pela área técnica interessada (DATHI/SVSA). Questionou-se também a necessidade de acompanhamentos e exames periódicos no contexto real, ou seja, fora do contexto de pesquisa, e a descontinuação do uso para o controle de outras infecções sexualmente transmissíveis, uma vez que a PrEP não se estende à proteção de todas as outras ISTs.

Refletindo-se sobre o risco absoluto, expressou-se a opinião de que duas infecções evitadas a cada 100 pacientes não é um número desprezível, pois o número necessário para prevenir seria de 128, menor do que de outras vacinas. Além disso, pontuou-se que o benefício sistêmico da PrEP injetável que vai além da proteção individual.

A área técnica interessada informou que a perspectiva não é a troca imediata da PrEP oral pela PrEP injetável. A estratégia de implementação da PrEP injetável planejada pela área será de alcançar inicialmente populações mais vulneráveis, que por razões sociais e de logística assistencial não estejam utilizando a PrEP oral. Informou-se também que há experiências exitosas em outros países em que o uso da PrEP diminuiu a incidência de outras ISTs, uma vez que o acesso à PrEP aumenta a frequência de consultas dos usuários por prevenção combinada. A área técnica ressalta que a incorporação de PrEPs de longa duração no SUS é uma ferramenta para a meta global de eliminação do HIV/AIDS até 2030 e que mantém negociações com a empresa demandante que preveem a compra de 7.000 frascos e a doação de 14.000 frascos adicionais. A área técnica também informa sobre projetos de pesquisa em avaliação logística-operacional, de efetividade e aceitabilidade, que serão viabilizadas pela potencial incorporação. A previsão é de que entre 1.500 e 2.000 pacientes poderão se beneficiar do uso da PrEP injetável nos próximos dois anos com o acordo em negociação.

Foi feito destaque sobre o desconforto de estar sendo anunciado a disponibilidade da PrEP injetável, antes mesmo da avaliação pelo Comitê, as pressões desnecessárias à deliberação e a comunicação de negociações por meio de mídias sociais, fora dos ritos da Conitec, com potenciais constrangimentos desnecessários. Reconhece-se que a incorporação PrEP oral foi disruptiva para o SUS. Ressaltou-se mais uma vez que não se trata de uma população desassistida, e que o cenário mais conservador ainda representa um

alto impacto orçamentário. Frisou-se a necessidade da indústria cumprir seu papel social no SUS a partir de preços razoáveis.

A especialista aponta que mesmo com a política de prevenção combinada e permanente implementada no âmbito do SUS, ainda houve 25 mil novos casos de infecção pelo HIV. Ressaltou-se que a nova tecnologia é uma estratégia auxiliar dentro da estratégia já utilizada, e muitos usuários da PrEP oral preferirão não modificar seu tratamento. Reconhece-se que outras barreiras que vão além da comodidade posológica devem ser consideradas. A especialista complementa a informação de que o benefício da prevenção do HIV/AIDS vai além da infecção, mas impactam em hospitalização e impacto de doenças oportunistas como infecções e neoplasias, principalmente para mulheres trans, o que promove a equidade. Além disso, menciona outras estratégias assistenciais viabilizadas pela oferta de PrEP, como a educação em saúde.

Outro aspecto questionado é a dificuldade em entender quais são as dificuldades de acesso sobre a PrEP oral e as vantagens da PrEP injetável no mundo real, além do ambiente de pesquisa. Foram exemplificados algumas barreiras em específicos como o desejo de sigilo do uso de PrEP, que pode ser dificultado no uso da PrEP oral, para pessoas que moram por exemplo em ambientes conservadores, ou profissionais do sexo, principalmente mulheres transsexuais que podem ser estigmatizadas por seus pares por estarem utilizando “medicamentos para AIDS”. Esclareceu-se que o investimento adicional para a PrEP injetável está previsto em R\$ 7 milhões em 2026, e que as preocupações com o impacto orçamentário podem ser ponderadas à luz do horizonte tecnológico nos próximos dois anos, pela perspectiva da entrada no mercado de outras tecnologias mais vantajosas concorrentes. Elucidou-se e reforçou-se que a PrEP injetável ainda não está implementada no SUS.

Frisando o resultado da avaliação econômica, argumentou-se que diante de uma RCEI favorável, ou seja, abaixo do limiar de custo-efetividade, o aspecto da potencial injustiça distributiva pode ser calibrado, uma vez que a tecnologia avaliada apresenta impactos eficientes na população. Assim, o aspecto do alto impacto orçamentário se torna o principal gargalo para o sistema. Apontou-se que o benefício sistêmico não captado pela avaliação econômica ainda superestima a razão de custo efetividade. Ressaltou-se que é importante levar em consideração os determinantes sociais da saúde, os preconceitos pelos quais passam e passaram a população com HIV/AIDS desde a década de 80 e a necessidade de se dar acesso à população de homens que fazem sexo com homens e profissionais do sexo.

Foi considerada também a possibilidade de se condicionar a incorporação à reavaliação após o lançamento das outras tecnologias para PrEP identificadas no horizonte tecnológico e/ou aos resultados do estudo de implementação. Considerou-se também a possibilidade de se levar a avaliação do cabotegravir

para o Comitê de Negociação de Preços e Condições Econômicas de Tecnologias em Saúde no âmbito do Ministério da Saúde, instituído pela Portaria GM/MS nº 12.011 (a partir daqui apenas Comitê de Negociação), de 22 de junho de 2026. Foi expressa a preocupação em relação a se levar a tecnologia para discussão do Comitê de Negociação, ainda em estruturação. Lembrou-se também que se trata de uma avaliação inicial e que não se trata de uma lacuna assistencial e que é possível manter a consistência com deliberações anteriores preliminares desfavoráveis a fim de viabilizar negociações de preço mais favoráveis, dado o alto impacto orçamentário da tecnologia. Além disso, frisou-se a necessidade de se estruturar definitivamente o Comitê de Negociação para que se vote favoravelmente, para que as negociações de preço alcancem valores sustentáveis. Foram tecidas preocupações quanto a se considerarem subgrupos populacionais na decisão, para que não se firam princípios caros ao SUS.

Ponderou-se sobre a necessidade de ser uma recomendação condicionada, uma vez que o horizonte tecnológico forçará naturalmente a reavaliação ou a baixa dos preços da tecnologia em discussão. Também foi destacado que o preço proposto para incorporação seria inviável para a sustentabilidade do sistema, mas que as propostas em negociação para uma oferta associadas a um estudo de implementação, quando concretizadas podem viabilizar a incorporação, mas ainda assim deve-se considerar a viabilidade orçamentária.

Este texto foi realizado sem ajuda de inteligência artificial.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 5 (cinco) dias do mês de agosto de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 154ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação preliminar favorável à incorporação do cabotegravir para profilaxia da pré-exposição de infecção por HIV-1. Entre os motivos que justificaram a recomendação foram citadas: a RCEI favorável, o benefício não apenas individual, mas também sistêmico, a importância da oferta da PrEP para populações mais vulneráveis não alcançadas atualmente pela PrEP oral, o curto horizonte tecnológico otimista, a necessidade processual de se incorporar a PrEP injetável para a continuidade dos estudos de implementação em negociação com a demandante, a disponibilidade orçamentária para o cenário previsto pela área técnica. Seis membros, independente do voto, manifestaram a necessidade de se considerar condicionalidade para a incorporação (SCTIE, SAPS, CONASS, AMB, CNS, ANS).

15. REFERÊNCIAS

1. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5–14. doi:10.4415/ANN_10_01_02 PubMed PMID: 20348614.
2. World Health Organization. HIV and AIDS [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [citado 26 de maio de 2026]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie*. maio de 2016;43(3):203–22. doi:10.1159/000445852 PubMed PMID: 27403093; PubMed Central PMCID: PMC4924471.
4. Feinberg J, Keeshin S. Prevention and Initial Management of HIV Infection. *Ann Intern Med*. 21 de junho de 2022;175(6):ITC81–96. doi:10.7326/AITC202206210
5. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer*. 1º de outubro de 2015;1:15035. doi:10.1038/nrdp.2015.35 PubMed PMID: 27188527.
6. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. setembro de 2019;33(3):787–805. doi:10.1016/j.idc.2019.05.006 PubMed PMID: 31395145.
7. Kirchhoff F. HIV Life Cycle: Overview. Em: *Encyclopedia of AIDS* [Internet]. Springer, New York, NY; 2013 [citado 26 de maio de 2026]. p. 1–9. Disponível em: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4614-9610-6_60-1 doi:10.1007/978-1-4614-9610-6_60-1
8. Chou TC, Maggirwar NS, Marsden MD. HIV Persistence, Latency, and Cure Approaches: Where Are We Now? *Viruses*. 19 de julho de 2024;16(7):1163. doi:10.3390/v16071163 PubMed PMID: 39066325; PubMed Central PMCID: PMC11281696.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. 116 p.
10. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2021 Update: A Clinical Practice Guideline [Internet]. 2021 [citado 10 de junho de 2026]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) Oral à Infecção pelo HIV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025.
13. Apretude® comprimidos revestidos [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.; 2026.
14. Apretude® suspensão injetável de liberação prolongada [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.; 2024.
15. Food and Drug Administration (US). VOCABRIA (cabotegravir) tablets, for oral use [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2022 [citado 10 de junho de 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212887s005s006lbl.pdf

16. Food and Drug Administration (US). APRETUDE (cabotegravir extended-release injectable suspension), for intramuscular use. Silver Spring (MD): FDA; 2021.
17. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 12 de agosto de 2021;385(7):595–608. doi:10.1056/NEJMoa2101016 PubMed PMID: 34379922; PubMed Central PMCID: PMC8448593.
18. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 7 de maio de 2022;399(10337):1779–89. doi:10.1016/S0140-6736(22)00538-4 PubMed PMID: 35378077; PubMed Central PMCID: PMC9077443.
19. Fonner VA, Ridgeway K, van der Straten A, Lorenzetti L, Dinh N, Rodolph M, et al. Safety and efficacy of long-acting injectable cabotegravir as preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition. *AIDS*. 1º de maio de 2023;37(6):957–66. doi:10.1097/QAD.0000000000003494 PubMed PMID: 36723489; PubMed Central PMCID: PMC10090368.
20. Hawkins N, O'Brien P, Thompson J, Anderson SJ, Manalastas E, Dupont-Benjamin L, et al. Indirect Treatment Comparison of Long-Acting Injectable Cabotegravir as Pre-exposure Prophylaxis When Compared with no Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention. *Infect Dis Ther*. agosto de 2025;14(8):1739–53. doi:10.1007/s40121-025-01172-9 PubMed PMID: 40616767; PubMed Central PMCID: PMC12339807.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de setembro de 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008 PubMed PMID: 28935701; PubMed Central PMCID: PMC5833365.
22. P H, H S, M P, J S. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). 2019;72 p.
23. Gaur AH, Capparelli EV, Calabrese K, Baltrusaitis K, Marzinke MA, McCoig C, et al. Safety and pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir or long-acting injectable rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative, dose-finding study. *Lancet HIV*. abril de 2024;11(4):e211–21. doi:10.1016/S2352-3018(23)00300-4 PubMed PMID: 38538160; PubMed Central PMCID: PMC11213970.
24. Aromataris E, Munn Z, Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, et al. Chapter 3: Systematic Reviews of Effectiveness [Internet]. 4º ed. 2019. doi:10.46658/JBIRM-17-03
25. Dourado I, Dezanet L, Magno L, Westin M, Soares F, Massa P, et al. PrEP15-19 Choices: an implementation study protocol of HIV prevention with oral and long-acting injectable cabotegravir PrEP in real-world settings among sexual and gender minority adolescents in Brazil. *BMJ Open*. 20 de janeiro de 2025;15(1):e083146. doi:10.1136/bmjopen-2023-083146 PubMed PMID: 39832966; PubMed Central PMCID: PMC11751826.
26. Player Laio Magno Santos de Sousa - Choice and Options as Prevention Tools - CROI 2025 [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.croiwebcasts.org/console/player/53211?mediaType=slideVideo&>
27. CROI Conference [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. CROI Conference. Disponível em: <https://www.croiconference.org/>
28. cabotegravir (Apretude) [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabotegravir-apretude-full-smc2718/>

29. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety, Tolerability and Acceptability of Long-Acting Cabotegravir (CAB LA) for the Prevention of HIV Among Adolescent Males - A Sub-study of HPTN 083 [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04692077); maio de 2025 [citado 22 de junho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04692077. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04692077>
30. Grinsztejn B, Torres TS, Hoagland B, Jalil EM, Moreira RI, O'Malley G, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Preexposure Prophylaxis Among Sexual and Gender Minorities: Protocol for an Implementation Study. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/58962>
31. ImPrEP CAB Brasil: Enhancing PrEP Coverage with CAB-LA in Young Key Populations [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: https://www.natap.org/2025/CROI/croi_36.htm
32. Wang W, Zhao S, Wu Y, Duan W, Li S, Li Z, et al. Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for HIV-1: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 27 de julho de 2023;9:e46767. doi:10.2196/46767 PubMed PMID: 37498645; PubMed Central PMCID: PMC10415942.
33. Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV*. agosto de 2017;4(8):e331–40. doi:10.1016/S2352-3018(17)30068-1 PubMed PMID: 28546090.
34. Spreen W, Ford SL, Chen S, Wilfret D, Margolis D, Gould E, et al. GSK1265744 pharmacokinetics in plasma and tissue after single-dose long-acting injectable administration in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 15 de dezembro de 2014;67(5):481–6. doi:10.1097/QAI.0000000000000301 PubMed PMID: 25140909.
35. Kanya MR, Balzer LB, Ayieko J, Kabami J, Kakande E, Chamie G, et al. Dynamic choice HIV prevention with cabotegravir long-acting injectable in rural Uganda and Kenya: a randomised trial extension. *Lancet HIV*. novembro de 2024;11(11):e736–45. doi:10.1016/S2352-3018(24)00235-2 PubMed PMID: 39395424; PubMed Central PMCID: PMC11753513.
36. Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention - PubMed [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634852/>
37. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
38. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Painel PrEP. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/indicadores-epidemiologicos/painel-de-monitoramento/painel-prep>
39. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
40. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
41. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3771712?substancia=35991>
42. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
43. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

44. Homepage | NICE [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
45. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
46. Pesquisa | BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas [Internet]. [citado 22 de junho de 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
47. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8527 Oral Once-Monthly as HIV-1 Preexposure Prophylaxis [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2026 [citado 22 de junho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07044297. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07044297>
48. MRC/UVRI and LSHTM Uganda Research Unit. A Phase IIb Three-arm, Two-stage HIV Prophylactic Vaccine Trial With a Second Randomisation to Compare TAF/FTC to TDF/FTC as Pre-exposure Prophylaxis [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; janeiro de 2025 [citado 22 de junho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04066881. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04066881>

APÊNDICES

APÊNDICE I - Evidência clínica atualizada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança da carbetocina, estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 12 a seguir:

P - População	Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero com idade acima de 15 anos e com peso corporal ≥ 35 kg
I - Intervenção	Apretude® (cabotegravir) como PrEP para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente
C - Comparação	TDF/FTC
O - Desfechos	Eficácia (incidência de infecção por HIV e resistência), segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Figura 12. Pergunta de pesquisa estruturada demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A busca do demandante foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde), CENTRAL (via Cochrane Library) e Embase em agosto de 2025. A estratégia de busca do demandante retornou 899 referências e foi considerada adequada pelos pareceristas, porém na seleção e extração dos dados, os critérios de inclusão foram parcialmente adequados, visto que se restringiu a HSH e mulheres transgêneros que fazem sexo com homens, sendo realizada nova busca pelos pareceristas incluindo os estudos mais amplo referente a população, tendo como base o PCDT vigente⁹. As estratégias de buscas realizadas pelo demandante se encontram na figura 13.

- **BLSCA SIMPLES**

Resultados: 241 títulos.

- **BLSCA SIMPLES**

COCHRANE

- **RLPCA SIMPLFS**

M3 AND M6 AND M7

世界著名出版社

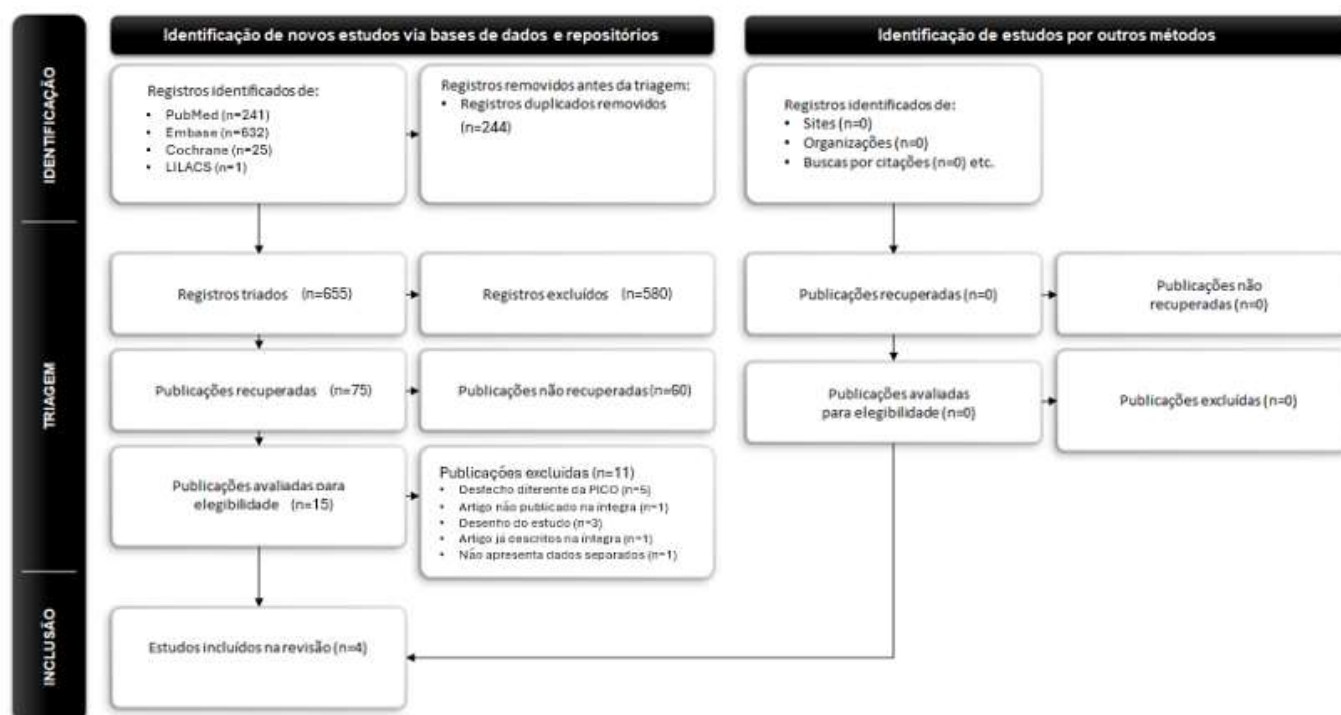
- **BLOCA SIMPLES**

Keywords: 632 titles

61
isto é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 13. Estratégia de busca do demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A seleção do estudo foi realizada, após a remoção das duplicatas, por dois revisores, inicialmente por título e resumo e, em uma segunda etapa, por texto completo, estando o fluxograma de seleção disponível na Figura 14. Das 899 referências, 244 eram duplicatas, dos quais 655 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, e 75 foram considerados potencialmente elegíveis. Após a leitura do texto completo, 4 publicações atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídas na presente análise.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 14. Seleção dos estudos realizada pelo demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança foram realizadas pelo demandante com a ferramenta da Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias 2*). (Figura 15).

Figura 11. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	HPTN 083	Cabotegravir	TDF/FTC	Infecção por HIV	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
2	HPTN 083	Cabotegravir	TDF/FTC	Segurança	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns

+

Low risk

!

Some concerns

•

High risk

D1Randomisation process

D2Deviations from the intended

D3Missing outcome data

D4Measurement of the outcom

D5Selection of the reported res

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (55)

Figura 15. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

APÊNDICE II - Evidência clínica atualizada pela parecerista

No quadro 18, segue a estratégia de busca replicada do demandante e as referências encontradas nas 4 bases de dados Medline via Pubmed, Embase, Cochrane Library e Lillacs. No total foram encontrados 278 estudos

Quadro 18. Estratégia de busca por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline via Pubmed	((("HIV"[Mesh] OR "HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III") AND ("Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh] OR "Pre-Exposure Prophylaxis" OR "Pre Exposure Prophylaxis" OR "Pre-Exposure Prophylaxi" OR "Prophylaxi, Pre-Exposure" OR "Prophylaxis, Pre-Exposure" OR "Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)" OR "Pre Exposure Prophylaxis (PrEP)" OR "Pre-Exposure Prophylaxi (PrEP)" OR "Prophylaxi, Pre-Exposure (PrEP)" OR "Prophylaxis, Pre-Exposure (PrEP)") AND ("cabotegravir" [Supplementary Concept] OR "cabotegravir" OR "(3S,11aR)-N-((2,6-difluoropyridin-3-yl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" OR "cabotegravir sodium" OR "GSK-1265744B" OR "sodium (3S,11aR)-8-(((2,4-difluorophenyl)methyl)carbonyl)-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-6-olate" OR "S-265744B" OR "GSK1265744B" OR "Vocabria" OR "cabotegravir extended-release injectable suspension" OR "Apretude" OR "GSK1265744" OR "GSK744" OR "S-265744" OR "GSK-1265744A" OR "GSK-1265744" OR "GSK1265744A" OR "N-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide"))	27
Embase	('human immunodeficiency virus'/exp OR 'aids virus' OR 'hiv' OR 'human immuno deficiency virus' OR 'human immunodeficiency virus' OR 'lav (aids)' OR 'lymphadenopathy associated virus' OR 'aids associated lentivirus' OR 'aids associated retrovirus' OR 'aids associated virus' OR 'aids related virus' OR 'immunodeficiency associated virus' OR 'lav' OR 'lymphadenopathy associated retrovirus' OR 'virus, lymphadenopathy associated') AND ('pre-exposure prophylaxis'/exp OR 'pre-exposure prophylaxis') AND ('cabotegravir'/exp OR 'apretude' OR 'cabotegravir' OR 'cabotegravir sodium' OR 'gsk 1265744' OR 'gsk 1265744a' OR 'gsk 1265744b' OR 'gsk 744' OR 'gsk1265744' OR 'gsk1265744a' OR 'gsk1265744b' OR 'gsk744' OR 'n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 's 265744' OR 's 265744b' OR 's265744' OR 's265744b' OR 'vocabria')	191

Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees #2 "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Virus, AIDS" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "HTLV-III" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, AIDS" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Viruses" OR "LAV-HTLV-III" OR "AIDS Virus" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Pre-Exposure Prophylaxis] explode all trees #5 "Pre Exposure Prophylaxis" OR "Prophylaxis, Pre-Exposure" OR "Prophylaxi, Pre-Exposure (PrEP)" OR "Pre-Exposure Prophylaxi" OR "Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)" OR "Pre-Exposure Prophylaxi (PrEP)" OR "Pre Exposure Prophylaxis (PrEP)" OR "Prophylaxis, Pre-Exposure (PrEP)" OR "Prophylaxi, Pre-Exposure" #6 #4 OR #5 #7 "cabotegravir" OR "(3S,11aR)-N-((2,6-difluoropyridin-3-yl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" OR "cabotegravir sodium" OR "GSK-1265744B" OR "sodium (3S,11aR)-8-(((2,4-difluorophenyl)methyl)carbamoil)-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazin-6-olate" OR "S-265744B" OR "GSK1265744B" OR "Vocabria" OR "cabotegravir extended-release injectable suspension" OR "Apretude" OR "GSK1265744" OR "GSK744" OR "S-265744" OR "GSK-1265744A" OR "GSK-1265744" OR "GSK1265744A" OR "N-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" #8 #3 AND #6 AND #7	1 Revisão Sistemática 58 Artigos
LILLACS	((("HIV" OR "VIH" OR "HTLV-III" OR "HTLV-III-LAV" OR "LAV-HTLV-III" OR "Vírus Associado a Linfadenopatia" OR "Vírus Linfotrópico para Células T Humanas Tipo III" OR "Vírus Tipo III T-Linfotrópico Humano" OR "Vírus da AIDS" OR "Vírus da Imunodeficiência Humana" OR "Vírus de Imunodeficiência Humana")) AND (((("Profilaxia Pré-Exposição" OR "Pre-Exposure Prophylaxis" OR "Profilaxis Pre-Exposición")) AND (("cabotegravir" OR "(3S,11aR)-N-((2,6-difluoropyridin-3-yl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" OR "cabotegravir sodium" OR "GSK-1265744B" OR "sodium (3S,11aR)-8-(((2,4-difluorophenyl)methyl)carbamoil)-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazin-6-olate" OR "S-265744B" OR "GSK1265744B" OR "Vocabria" OR "cabotegravir extended-release injectable suspension" OR "Apretude" OR "GSK1265744" OR "GSK744" OR "S-265744" OR "GSK-1265744A" OR "GSK-1265744" OR "GSK1265744A" OR "N-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide"))))	1
TOTAL		278

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Após a remoção das duplicatas, leitura de títulos e resumos e, por último, leitura dos textos na íntegra, foram incluídos 3 estudos: 2 ensaios clínicos randomizados e 1 Revisão sistemática. O resumo dos estudos incluídos neste relatório está apresentado no Quadro 19.

Relatório preliminar

Quadro 19. Resumo dos estudos incluídos no relatório

Autor, ano	País e período do estudo	Tipo de estudo	População	Tempo de seguimento	Intervenção	Comparador	Resultados
Landovitz et al., 2021 (HPTN 083) ¹⁷	África do Sul, Argentina, Brasil, Peru, Estados Unidos, Tailândia e Vietnã. Recrutamento até 2020	ECR fase 2b/3, duplo-cego, controlado, de não inferioridade	Adultos ≥18 anos; mediana 26 anos (IIQ 22–32) n = 4566 (CAB-LA: n = 2282; TDF/FT: n = 2284) HSH n = 3992, 87,4% (CAB-LA: n = 2013, 88,2%; TDF/FT: n = 1979, 86,6%) MT n = 570, 12,5% (CAB-LA: n = 266, 11,7%; TDF/FT: n = 304, 13,3%)	2 anos e 11 meses (148 semanas)	CAB-LA	TDF/FTC	Incidência de Infecção pelo HIV 52 infecções incidentes por HIV: 13 no grupo CAB-LA versus 39 no grupo TDF/FTC; Incidência de 0,41 vs 1,22 por 100 pessoas-ano; HR 0,34 (IC95% 0,18–0,62). Segurança EAs de grau ≥2: CAB-LA 92,4% versus TDF/FTC: 92,7% EAs de grau ≥3: CAB-LA: 31,9% versus TDF/FTC: 33,6% EAs graves: CAB-LA: 5,3% versus TDF/FTC: 5,3% Mortes: CAB-LA: 4 versus TDF/FTC: 7 HR: 0,57 (IC 95%: 0,17 a1,96)
Delany-Moretlw et al., 2022 (HPTN 084) ¹⁸	20 centros em 7 países da África Subsaariana; 2017–2020	ECR fase 3, randomizado duplo-cego, controlado, de superioridade	Mulheres cisgênero 18–45 anos (22–30 anos) n = 3224 participantes (CAB-LA: n = 1614, 49,9%; TDF/FT: n = 1610, 50,1%)	3 anos e 6 meses (180 semanas)	CAB-LA	TDF/FTC	Incidência de Infecção pelo HIV 40 infecções incidentes: 4 no grupo CAB-LA versus 36 no grupo TDF/FTC; Incidência de 0,2 vs 1,85 casos/100 pessoas-ano; HR 0,12 (IC95% 0,05–0,31; p<0,0001) Segurança Eventos adversos semelhantes entre os grupos, exceto reações no local da injeção mais frequentes com CAB-LA (38,0% vs 10,7%)

Fonner et al., 2023 ¹⁹	Estudos multicêntricos internacionais; buscas de 2010–2021	Revisão sistemática com meta-análise HPTN 083, HPTN 084, fase 2a ECLAIR e HTPN 077	Homens cis, mulheres cis e mulheres trans HPTN 083: n = 4570 (n = 282 CAB-LA) HPTN 084: n = 3224 (n = 1614 CAB-LA) ECLAIR: n = 127 (n = 106 CAB-LA) HTPN 077: n = 200 (n = 151 CAB-LA)	-	CAB-LA	TDF/FTC	Incidência de Infecção pelo HIV Meta-análise de 4 ECRs demonstrou RR agrupado de aquisição de HIV de 0,21 (IC95% 0,07–0,61) Resistência Resistência à INSTI: 20,90 (2,19 a 199,74) Eventos adversos EA de grau ≥ 2: 1,00 (0,98 a 1,01) EA grave: 0,99 (0,79 a 1,23)
-----------------------------------	--	--	--	---	--------	---------	---

Legenda: PrEP - profilaxia pré-exposição à infecção ao HIV-1; CAB-LA - Cabotegravir de longa ação 600 mg IM a cada 8 semanas; TDF/FTC – Tenofovir/entricitabina 300 mg (TDF) + 200 mg (FTC) oral diário; HSH - Homens cisgênero que fazem sexo com homem; MT - Mulheres transgênero que fazem sexo com homens; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; IM: intramuscular; INSTI: inibidor da enzima integrase.

Síntese dos resultados

Efeitos desejáveis da tecnologia

Incidência de infecção por HIV

Landovitz et al. (2021)¹⁷ demonstraram superioridade do cabotegravir injetável de longa ação (CAB-LA) em relação ao TDF/FTC oral diário na prevenção da infecção pelo HIV. Durante o período de seguimento, ocorreram 52 infecções incidentes por HIV, sendo 13 no grupo CAB-LA e 39 no grupo TDF/FTC. A incidência de infecção foi de 0,41 por 100 pessoas-ano no grupo cabotegravir e de 1,22 por 100 pessoas-ano no grupo TDF/FTC, correspondendo a hazard ratio (HR) de 0,34 (IC95% 0,18–0,62; $p < 0,001$), evidenciando redução significativa do risco de infecção pelo HIV com CAB-LA.

Após reclassificação pós-hoc de um caso inicialmente considerado incidente como infecção basal, a estimativa revisada demonstrou HR de 0,32 (IC95% 0,16–0,58), mantendo a superioridade do CAB-LA. O benefício observado foi consistente nos subgrupos pré-especificados, incluindo participantes com menos de 30 anos, mulheres transgênero e participantes negros residentes nos Estados Unidos.

Landovitz et al. (2023)¹⁷ demonstraram que durante o primeiro ano após a quebra do cegamento, a incidência de HIV foi de 0,82 por 100 pessoas-ano no grupo CAB-LA versus 2,27 por 100 pessoas-ano no grupo TDF/FTC (HR 0,35; IC95% 0,18–0,69; $p = 0,002$). Na análise combinada de todo o período do estudo, ocorreram 25 infecções incidentes no grupo CAB-LA e 73 no grupo TDF/FTC. Os autores observaram manutenção consistente da superioridade do CAB-LA em relação à PrEP oral diária para prevenção do HIV.

A adesão aos produtos do estudo diminuiu após a quebra do cegamento em ambos os grupos. Mesmo assim, o CAB-LA manteve elevada eficácia preventiva. Os pesquisadores destacaram que a maioria das infecções no grupo TDF/FTC ocorreu em participantes sem evidência farmacológica consistente de adesão adequada ao tratamento oral.

Delany-Moretlwe et al. (2022)¹⁸ demonstraram superioridade do CAB-LA em comparação ao TDF/FTC oral diário na prevenção da infecção pelo HIV em mulheres cisgênero sob maior risco de aquisição da infecção. Durante o seguimento, ocorreram 40 infecções incidentes pelo HIV. Foram observadas quatro infecções no grupo CAB-LA, correspondendo a incidência de 0,20 por 100 pessoas-ano (IC95% 0,06–0,52), e 36 infecções no grupo TDF/FTC, correspondendo a incidência de 1,85 por 100 pessoas-ano (IC95% 1,3–2,57).

O cabotegravir reduziu em 88% o risco de infecção pelo HIV em comparação ao TDF/FTC, com HR de 0,12 (IC95% 0,05–0,31; $p < 0,0001$). A diferença absoluta de risco entre os grupos foi de –1,6% (IC95% –1,0 a –2,3), evidenciando benefício clínico relevante em favor do CAB-LA. Após exclusão de um caso posteriormente reclassificado como infecção basal, a incidência no grupo cabotegravir foi recalculada em

análise pós-hoc para 0,15 por 100 pessoas-ano (IC95% 0,03–0,45), resultando em benefício ainda maior do cabotegravir. Nessa análise revisada, o risco de infecção pelo HIV foi reduzido em 91% no grupo cabotegravir em comparação ao TDF/FTC (HR 0,09 [IC95% 0,04–0,27]; $p < 0,0001$), mantendo a superioridade do CAB-LA na prevenção da infecção pelo HIV.

Fonner et al. (2023)¹⁹ avaliaram os estudos HPTN 083 e HPTN 084, que investigaram a infecção pelo HIV como desfecho primário. Entre 3857 participantes randomizados para CAB-LA, ocorreram 15 infecções incidentes por HIV durante o período de análise pré-especificado, enquanto no grupo TDF/FTC ocorreram 75 infecções entre 3857 participantes. Duas infecções adicionais inicialmente classificadas como incidentes foram posteriormente reclassificadas como infecções basais. O risco relativo combinado (RR) de infecção pelo HIV para CAB-LA versus PrEP oral foi de 0,21 (IC95% 0,07–0,61; $p = 0,004$), correspondendo a redução de 79% no risco de HIV. Observou-se heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2 = 69,0$).

Os autores relataram que ambos os estudos realizaram testagem retrospectiva em amostras armazenadas para estimar o momento da infecção e reclassificar casos basais inicialmente não detectados. Também foi observado atraso no diagnóstico do HIV. No HPTN 083, o atraso ocorreu em 21/58 infecções (36,8%), incluindo 11/16 casos no grupo CAB-LA (68,8%). O atraso médio no grupo CAB-LA foi de 62 dias para infecções basais e 98 dias para infecções incidentes. No grupo PrEP oral, houve atraso em 7/39 infecções incidentes (17,9%) e nos três casos basais. No HPTN 084, atrasos foram identificados em um caso no grupo CAB-LA e oito no grupo PrEP oral.

Dados adicionais do HPTN 083 após o desmascaramento do estudo demonstraram resultados consistentes de eficácia, com 46 novas infecções incidentes, sendo 13 no grupo CAB-LA e 33 no grupo PrEP oral. No período aberto, observou-se menor uso de PrEP oral e aumento de visitas perdidas ou atrasadas para administração das injeções de CAB-LA.

Qualidade de vida

Nenhum estudo incluído apresentou avaliação formal de qualidade de vida relacionada à saúde. Dessa forma, a evidência para esse desfecho foi considerada insuficiente para conclusões robustas.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Resistência

Landovitz et al. (2021)¹⁷ avaliaram também o perfil de resistência viral associado às falhas de profilaxia observadas durante o estudo. No grupo CAB-LA, foram identificadas mutações relacionadas à resistência aos inibidores da integrase em cinco participantes, incluindo um caso de infecção basal e quatro

casos incidentes. Entre as mutações detectadas destacaram-se Q148R, Q148K e R263K, além de outras mutações associadas à resistência aos inibidores da integrase.

No grupo TDF/FTC, foram observadas mutações relacionadas à resistência aos inibidores nucleosídeos/nucleotídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa em participantes que adquiriram infecção pelo HIV, incluindo K65R, M184V e K103N.

Os autores ressaltam que a maioria das infecções observadas no grupo TDF/FTC ocorreu em contexto de adesão inadequada ao esquema oral diário, o que provavelmente contribuiu para a maior incidência de infecção nesse grupo em comparação ao CAB-LA.

Landovitz et al. (2023)¹⁷ registraram infecções pelo HIV mesmo em alguns participantes que receberam as injeções no prazo correto. Até o momento da análise, seis casos de infecção ocorreram apesar da administração adequada do CAB-LA, e mutações de resistência aos inibidores da integrase (INSTI RAMs) foram observadas em todos esses casos. Entre os 30 casos de infecção incidentes detectados até o final do primeiro ano pós-desceçamento no grupo CAB-LA, nove (30%) apresentaram mutações associadas à resistência aos inibidores da integrase. Os autores observaram que infecções ocorridas mais de 6 meses após a última injeção de cabotegravir geralmente não apresentaram resistência aos inibidores da integrase nem atraso no diagnóstico relevante.

Delany-Moretlwe et al. (2022)¹⁸, não identificou nenhuma mutação principal de resistência aos inibidores de integrase nas quatro infecções observadas no grupo CAB-LA. Uma participante do grupo TDF/FTC apresentou mutação M184V associada à resistência aos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, associada à má adesão documentada antes da infecção. Também foram detectadas mutações associadas à resistência aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, principalmente K103N, em algumas participantes do grupo TDF/FTC.

Fonner et al. (2023)¹⁹ identificaram 20 infecções por HIV durante o período de análise por protocolo, incluindo cinco infecções basais e 15 incidentes. Entre os 19 casos com resultados disponíveis de resistência viral, mutações de resistência aos inibidores da integrase (INSTI) foram observadas em sete casos, todos no HPTN 083. O risco relativo combinado de resistência aos INSTI comparando CAB-LA versus PrEP oral foi de 20,90 (IC95% 2,19–199,74; p=0,008), embora a precisão da estimativa seja limitada pelo pequeno número absoluto de casos.

Eventos adversos

Landovitz et al. (2021)¹⁷ demonstraram perfil de segurança semelhante entre os grupos CAB-LA e TDF/FTC. Eventos adversos grau ≥ 2 ocorreram em 92,5% dos participantes, sem diferenças clinicamente relevantes entre os grupos avaliados. Eventos adversos grau ≥ 3 ou superiores foram observados em 32,7%

da população total do estudo, também com frequências semelhantes entre os participantes que receberam CAB-LA e aqueles que utilizaram TDF/FTC. Eventos adversos graves ocorreram em 5,3% dos participantes em ambos os grupos.

As reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo CAB-LA, ocorrendo em 81,4% dos participantes que receberam pelo menos uma injeção ativa, em comparação com 31,3% entre aqueles que receberam placebo injetável. A maioria dessas reações foi classificada como leve ou moderada, com redução progressiva da frequência ao longo do estudo. Dor no local da aplicação (60,8%) e sensibilidade local (23,7%) foram os eventos mais frequentemente relatados. Apesar da elevada frequência de reações locais, apenas 2,4% dos participantes descontinuaram permanentemente o CAB-LA devido a eventos adversos relacionados às injeções.

Landovitz et al. (2023)¹⁷ demonstraram que os tipos e taxas de eventos adversos grau ≥ 2 permaneceram, em geral, consistentes com análises anteriores do estudo. Entretanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para alguns eventos adversos específicos. No grupo CAB-LA houve maior incidência de hipertensão arterial (RR 1,37; IC95% 1,06–1,77; $p=0,017$), aumento de colesterol total (RR 2,00; IC95% 1,36–2,94; $p<0,001$), aumento de LDL-colesterol (RR 2,38; IC95% 1,53–3,69; $p<0,001$), mal-estar (RR 2,02; IC95% 1,30–3,13; $p=0,002$) e proctite (RR 3,00; IC95% 1,50–6,00; $p=0,002$), em comparação ao grupo TDF/FTC oral diário.

As reações no local da injeção permaneceram mais frequentes no grupo CAB-LA, porém ocorreram com frequência aproximadamente 50% menor do que a observada durante a fase cega do estudo e não resultaram em descontinuação do tratamento no primeiro ano após a quebra do cegamento.

Delany-Moretlwe et al. (2022)¹⁸ observaram perfil de segurança semelhante entre os grupos CAB-LA e TDF/FTC. Eventos adversos grau ≥ 2 ocorreram em 2973/3224 participantes (92,2%), e eventos grau ≥ 3 em 558 participantes (17,3%), sem diferenças relevantes entre os grupos. A maioria dos eventos correspondeu a alterações laboratoriais sem relevância clínica importante.

A descontinuação permanente do tratamento por eventos adversos ocorreu em 40 participantes (1,2%), sendo 17 (1,1%) no grupo CAB-LA e 23 (1,4%) no grupo TDF/FTC. Eventos adversos graves ocorreram em 66 participantes, igualmente distribuídos entre os grupos (33 em cada grupo). Reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo CAB-LA, ocorrendo em 577/1519 participantes (38,0%) versus 163/1516 (10,8%) no grupo TDF/FTC. Eventos grau ≥ 2 relacionados ao local da aplicação ocorreram em 12,6% versus 1,6%, respectivamente. Dor foi o evento mais frequente. As reações ocorreram principalmente após a primeira aplicação e diminuíram ao longo do seguimento, sem ocorrência de descontinuação do tratamento.

Fonner et al. (2023)¹⁹ não identificaram diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos (EA) grau ≥ 2 entre CAB-LA e PrEP oral nos estudos de eficácia (RR combinado=1,0; IC95% 0,98–1,01; p=0,64), nem entre CAB-LA e placebo nos estudos de segurança durante a fase de injeções (RR=1,25; IC95% 0,78–1,99; p=0,35). No estudo ÉCLAIR, entretanto, houve maior frequência de EA no grupo CAB-LA, principalmente dor no local da injeção. Observou-se heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2=75,1$), provavelmente relacionada às diferenças de dose do CAB-LA.

Nos estudos HPTN 083 e HPTN 084, a ocorrência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos (RR combinado=0,99; IC95% 0,79–1,23; p=0,91). Da mesma forma, os estudos de segurança não demonstraram diferença em eventos adversos graves entre CAB-LA e placebo (RR=0,32; IC95% 0,04–2,42; p=0,27).

Todos os estudos identificaram maior frequência de reações no local da injeção entre participantes randomizados para CAB-LA. A maioria das reações foi classificada como leve a moderada, com redução progressiva após aplicações subsequentes.

Mortalidade

Landovitz et al. (2021)¹⁷ registraram 11 óbitos no total, ao longo do estudo, sendo quatro no grupo CAB-LA e sete no grupo TDF/FTC, com HR de 0,57 (IC95% 0,17–1,96). No entanto, sem evidência de aumento de mortalidade associado ao uso do cabotegravir.

Delany-Moretlwe et al. (2022)¹⁸ registraram 3 óbitos durante o estudo, todos no grupo cabotegravir, porém nenhum foi considerado relacionado ao medicamento do estudo

Relatório preliminar