



Brasília, DF | junho de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº 829

**Darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir**

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE, Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde – NATS/CDTS, Fundação Oswaldo Cruz

Carmen Nila Phang Romero Casas

Milene Rangel da Costa

#### **Revisão**

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), 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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

## Lista de tabelas

Tabela 1. Custos anuais e economia do darunavir 800 mg comparado ao darunavir 600 mg.....	23
Tabela 2. Gasto total estimado para a compra do medicamento darunavir 800 mg em um horizonte temporal de 5 anos. .....	23
Tabela 3. Impacto orçamentário incremental da incorporação do darunavir 800 mg comparado a darunavir 600 mg, no tratamento de PVHIV em TARV no SUS.....	24
Tabela 4. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições técnico- científicas.....	28
Tabela 5. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições de opinião.....	29

## Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 2. Preço da tecnologia. ....	18
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]). ....	18
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	21

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO .....	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	11
4.	INTRODUÇÃO .....	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	14
4.2	Tratamento recomendado .....	14
4.3	Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde .....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	16
6.	PREÇO PROPOSTO .....	17
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	18
•	Resposta virológica .....	18
•	Falha virológica .....	18
•	Adesão do paciente .....	18
•	Eventos adversos graves .....	18
•	Eventos adversos de grau 3 ou 4 .....	18
7.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	19
7.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	19
7.3	Certeza geral das evidências (GRADE) .....	20
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	22
8.1	Avaliação econômica .....	22
8.2	Impacto orçamentário .....	23
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	24
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	25
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	25
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	26
13.	CONSULTA PÚBLICA .....	26
13.1	Contribuições técnico científicas .....	27
13.2	Contribuições de experiência ou opinião .....	29

13.3 Avaliação global das contribuições .....	31
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	31
15. DECISÃO.....	32
16. REFERÊNCIAS.....	33
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	35
1. RESUMO EXECUTIVO .....	36
2. CONTEXTO.....	37
2.1 Objetivo do parecer .....	37
2.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico .....	37
3. PERGUNTA DE PESQUISA .....	37
• Resposta virológica.....	37
• Falha virológica .....	37
• Adesão do paciente .....	37
• Eventos adversos graves .....	37
• Eventos adversos de grau 3 ou 4 .....	37
3.1 População.....	38
3.2 Intervenção .....	38
3.3 Comparador .....	38
3.4 Desfechos.....	38
3.5 Tipos de estudo .....	38
4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	39
4.1 Termos de busca e bases de dados .....	39
4.2 Seleção de estudos .....	40
4.3 Caracterização dos estudos incluídos.....	42
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	43
5.1 Análise da qualidade dos estudos incluídos .....	43
6. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	44
7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48

<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....</b>	<b>50</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>51</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
4.1 População-alvo .....	52
4.2 Perspectiva.....	52
4.3 Comparadores .....	53
4.4 Horizonte temporal.....	53
4.5 Taxa de desconto.....	53
4.6 Desfechos de saúde .....	53
4.7 Estimativa de recursos e custos .....	53
4.8 Eficácia .....	54
4.9 Pressupostos .....	54
4.10 Modelo econômico .....	54
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>57</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>58</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>58</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
4.1 Perspectiva.....	59
4.2 Horizonte temporal.....	59
4.3 Preço proposto para incorporação .....	59
4.4 Custos de tratamento .....	59
4.5 População.....	60
4.6 Market share .....	61



5.	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>61</b>
6.	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>62</b>
7.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>63</b>
8.	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, realizar uma avaliação econômica e análise de impacto orçamentário do darunavir 800 mg para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Darunavir 800 mg (comprimido).

**Indicação:** Pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

**Introdução:** Darunavir, em comprimido de 600 mg, é ofertado pelo SUS para as indicações previamente mencionadas e consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. A demanda avaliada neste documento se refere à substituição dessa apresentação farmacêutica por comprimidos de 800 mg de darunavir, para o tratamento de pacientes portadores de vírus HIV sem qualquer mutação de resistência ao darunavir. Considera-se que a redução no número de administrações de medicamentos é um importante fator para melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral e, nesta situação de ausência de mutações para o darunavir, sua dose única ao dia de 800 mg, associada a ritonavir, é tão eficaz quanto à dose atual de darunavir 600 mg, associada a ritonavir, duas vezes ao dia.

**Pergunta:** O darunavir 800 mg, associado ao ritonavir, é eficaz e seguro no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, em comparação com o darunavir 600 mg, associado ao ritonavir?

**Evidências clínicas:** Das 479 referências identificadas nas bases MedLine (via PubMed) e Embase, apenas três publicações contribuíram para a síntese de evidências, sendo que todas trataram sobre o Ensaio Clínico Randomizado (ECR) fase 3, multicêntrico, aberto, de não-inferioridade e 48 semanas, denominado ODIN. No desfecho primário de resposta virológica (proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL), foi demonstrada a não inferioridade entre os esquemas com darunavir 800 mg associado ao ritonavir (1 vez por dia) e 600 mg associado ao ritonavir (2 vezes por dia) (diferença de 1,2%; IC95% -6,1% a 8,5%;  $P < 0,001$ ). Para os demais desfechos avaliados, tais como falha virológica, adesão ao tratamento, eventos adversos graves e de grau 3 ou 4, não foi observada significância estatística, indicando que não há diferença entre os tratamentos. Na avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2.0, considerou-se baixo risco para os desfechos resposta e falha virológica. Quanto aos demais, avaliou-se haver algumas preocupações. Ao final, a certeza da evidência, segundo o GRADE, foi classificada como alta para resposta e falha virológica e adesão ao tratamento. Já os desfechos de segurança foram considerados de certeza moderada. Assim, a certeza geral da evidência foi classificada como alta.

**Avaliação econômica:** A partir das evidências clínicas, considerou-se a não inferioridade da dose de 800 mg em comparação à de 600 mg. Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples, do darunavir 800 mg associado ao ritonavir (1 vez ao dia) comparado ao darunavir 600 mg associado ao ritonavir (2 vezes ao dia), para o tratamento da população proposta. Foi adotada a perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e utilizando apenas custos como desfecho. Ao final, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 1.730,10.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do darunavir 800 mg, em substituição aos comprimidos de 600 mg. O cenário referência consistiu no uso de darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg administrados 2 vezes ao dia enquanto o cenário alternativo considerou o uso do darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg administrados apenas 1 vez ao dia. A população alvo foi estimada a partir de dados epidemiológicos e de demanda aferida. A análise incluiu apenas os custos diretos relacionados aos medicamentos. Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano, estima-se que a substituição do darunavir 600 mg pelo darunavir 800 mg, associado ao ritonavir, resultará em uma economia total de R\$ 402.542.527,51 em um horizonte temporal de 5 anos (2023 a 2027).

**Recomendações internacionais:** A partir da busca realizada nas agências de ATS internacionais, verificou-se que o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o darunavir 800 mg, uma vez ao dia, para uma população bem semelhante a esta da demanda. Por outro lado, não foram encontradas avaliações conduzidas pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para esta apresentação/dose e indicação em questão.

**Considerações finais:** As evidências clínicas disponíveis demonstraram que o esquema contendo darunavir 800 mg associado ao ritonavir, uma vez ao dia, é não inferior ao esquema com darunavir 600 mg associado ao ritonavir, duas vezes ao dia, no desfecho de resposta virológica em 48 semanas. Para os demais desfechos, não foi encontrada diferença significativamente estatística entre os esquemas base e o alternativo. A certeza geral da evidência foi considerada alta. Considerando essa não-inferioridade entre os esquemas de darunavir, a análise de custo-minimização estimou que a substituição de darunavir 600 mg pelo de 800 mg, associado ao ritonavir, resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 1.730,10. Nesse mesmo sentido, a análise de impacto orçamentário estimou uma economia total de R\$ 402.542.527,51 em um horizonte temporal de 5 anos (2023 a 2027).

**Perspectiva do Paciente:** A Chamada Pública de número 08/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e três pessoas se inscreveram. A participante relatou que vive com HIV desde 1991 e em 2017 iniciou seu sexto esquema de tratamento, com uma combinação que incluía o medicamento em avaliação (dolutegravir, ritonavir e darunavir de 600mg). Logo no início apresentou aumento significativo nas taxas de triglicerídeos e colesterol, mas buscou melhorar a alimentação para controlar essas alterações. Em 2022, a dosagem do darunavir foi ajustada para 800mg e os seus últimos exames indicam que os índices de triglicerídeos e colesterol estão dentro dos parâmetros esperados. A representante considera que a mudança na dosagem facilita a rotina, por ser uma dose única ao dia.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 116ª Reunião Ordinária, no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de Darunavir 800 mg (comprimido) para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir no SUS. Para essa recomendação, os membros da Conitec consideraram os indicadores de eficiência apresentados na avaliação econômica bem como a estimativa de impacto orçamentário negativo, representando uma economia para o SUS em uma possível incorporação do danuravir 800mg.

**Consulta pública:** Foi realizada entre 19/04/2023 e 08/05/2023 a Consulta Pública nº 13/2023. Foram recebidas seis contribuições, todas concordantes com a recomendação preliminar, sendo quatro técnico-científicas e duas sobre experiência ou opinião. As contribuições técnico-científicas foram enviadas por pessoas físicas (familiar, amigo ou cuidador do paciente; interessado no tema e profissional de saúde) e uma pessoa jurídica (empresa fabricante da tecnologia avaliada). Foi anexado um documento elaborado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, que sugeriu um período mais longo para implementação do protocolo de HIV nos estados e municípios, considerando a logística da distribuição e dispensação do novo medicamento. Não foram recebidas informações adicionais sobre evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. As duas contribuições de experiência e opinião foram enviadas por pessoas físicas, ambas profissionais de saúde, sem nenhum documento anexado. Citou-se a melhoria na progressão do quadro do paciente; acesso ao medicamento; economia para o SUS; alta barreira genética com darunavir; menor número de comprimidos; menos eventos adversos; e maior adesão ao tratamento. Por fim, considerou-se que as contribuições recebidas na CP estiveram alinhadas com a recomendação preliminar da Conitec, não justificando mudança de entendimento sobre o tema.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 31 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V) no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 826/2023.

**Decisão:** Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V), publicada no Diário Oficial da União nº 126, seção 1, página 117, em 5 de julho de 2023.



## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, o HIV-1, cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. A infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção pelo HIV, até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que costuma ocorrer em torno da quarta semana após a infecção. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, a viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo torna-se altamente infectante. Como em outras infecções virais agudas, a infecção pelo HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), que se apresenta geralmente entre a primeira e terceira semana após a infecção. Entre 50% e 90% dos indivíduos infectados apresentam SRA (1).

A infecção pelo HIV atualmente é considerada uma doença de caráter crônico. Quando diagnosticada e tratada precocemente, observa-se impacto significativo na redução da morbimortalidade. A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Durante a fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória significativa representada pelo aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (por ex., alfa 1 anti-tripsina e amiloide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon alfa e IL15, o que coincide com o aumento expressivo da carga viral plasmática (1).

Apesar dos inúmeros avanços na terapia antirretroviral (TARV), ainda se observam elevadas taxas de falha virológica. Destacam-se, dentre suas principais causas, a má adesão à TARV e a resistência virológica. Entre os principais motivos que comprometem a adesão, destacam-se fatores relacionados à tolerabilidade, posologia, interações medicamentosas e eventos adversos relacionados às medicações. Outra causa importante de falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais (ARV). A resistência aos ARV pode ser causada pela seleção de mutantes durante uso irregular da TARV (resistência secundária), ou por cepas resistentes transmitidas diretamente de um indivíduo para outro (resistência transmitida) potencialmente comprometendo a resposta ao tratamento (1).

### 4.2 Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde possui protocolo de tratamento no qual prevê toda a linha de cuidado para pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHIV). Com relação à TARV recomenda-se estimular início imediato para todas as PVHIV, independentemente da contagem de LT-CD4+. O protocolo é organizado do ponto de vista do tratamento medicamentoso por linhas, de forma que há grupos de medicamentos indicados para compor cada linha. Como primeira linha de tratamento, a terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN/ITRNT) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de

nucleosídeos (ITRNN). Como regra, o esquema de primeira linha deve ser composto por tenofovir (ITRNT) associado a lamivudina (ITRN) e efavirenz (ITRNN) na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível (2).

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de alterações em seus esquemas com ARV, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta. As principais consequências da supressão viral incompleta são: 1. Elevação menos robusta e duradoura da contagem de LT- CD4+. 2. Maior progressão de doença, uma vez que há correlação entre níveis de carga viral e risco de progressão clínica. 3. Acúmulo de mutações de resistência aos ARV e perda de futuras opções terapêuticas. A baixa adesão ao tratamento, considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, relaciona-se, sobretudo, à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos os pacientes em falha. Potência virológica insuficiente causada pela utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta. Outra questão diz respeito à resistência viral genotípica do HIV aos ARV, podendo ser tanto causa como consequência daquela (2).

O desenvolvimento de novas classes de ARV e novos medicamentos de classes já existentes tem permitido um significativo progresso no manejo de indivíduos multiexperimentados e com cepas resistentes. A indicação de medicamentos de terceira linha atualmente disponíveis (darunavir, tipranavir, raltegravir, dolutegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em falha virológica e que apresentem resistência a, pelo menos, um ARV de cada uma das três classes [ITRN, ITRNN e inibidores de protease (IP)], detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses. Ressalta-se que, mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para efavirenz e nevirapina (2).

Os ARV da classe de IP constituem papel importante no tratamento das pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Os IP são uma alternativa ao dolutegravir no tratamento de primeira linha e, no contexto de falha virológica, constituem um importante recurso devido à alta barreira genética e a ação sobre vírus resistentes a medicamentos de primeira linha.

O darunavir é um ARV da classe dos IP atualmente incorporado no SUS para composição de esquemas com ARV após a segunda falha de tratamento. O darunavir, em associação com ritonavir (DRV/r), tem como principal vantagem a elevada barreira genética ao desenvolvimento de resistência, além de causar menos eventos adversos e estar associado a melhor tolerabilidade, comparado aos outros medicamentos da mesma classe (3).

Dentre os IP, o darunavir vem sendo disponibilizado pelo SUS desde 2008 para uso exclusivo na terapia de resgate em terceira linha. A utilização de medicamento de terceira linha estava restrita a pacientes com falha virológica confirmada, teste de genotipagem realizado no máximo há 12 meses e resistência a pelo menos um ARV das classes: ITRN, ITRNN e IP. A recomendação posológica para o paciente adulto é de 2 comprimidos a cada 12 horas, perfazendo os 600

mg recomendados em cada administração. A partir de 2015, a inclusão do darunavir 600 mg representou a substituição do uso de dois comprimidos de darunavir 300 mg por paciente adulto. A incorporação da apresentação de darunavir 600 mg teve como principal vantagem permitir que o paciente reduza pela metade o número de comprimidos tomados diariamente em combinação com outros ARV que compõem seu regime terapêutico (4).

#### 4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde

A área técnica demandante, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS), solicitou a inclusão da apresentação farmacêutica de darunavir na dose de 800 mg para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, com base nos argumentos de melhor adesão ao tratamento, obtido com a redução de comprimidos e da frequência ao dia, e redução de custos. Considera-se que, nesta situação de ausência de mutações para o darunavir, sua dose única diária de 800 mg, associada a ritonavir, é tão eficaz quanto a dose atual de darunavir 600 mg, associada a ritonavir, duas vezes ao dia (5).

### 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O darunavir é um ARV da classe dos inibidores de protease (IP) atualmente incorporado no SUS para composição de esquemas antirretrovirais após a segunda falha de tratamento. O darunavir inibe a dimerização e a atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas virais infecciosas maduras. O darunavir mostra resistência aos efeitos das Mutações Associadas com Resistência (RAMs) aos IPs (3,6). Dentre os IP, o darunavir é disponibilizado pelo Ministério da Saúde na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 75 mg, 150 mg e 600 mg. A apresentação farmacêutica do darunavir em comprimidos de 800 mg deve ser associada a 100 mg de ritonavir e administrada uma vez ao dia para pacientes portadores de vírus HIV sem qualquer mutação de resistência ao danuravir (6).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Darunavir
<b>Nome comercial</b>	Prezista®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 800 mg.
<b>Detentor do registro</b>	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Número do registro: 1123633870121
<b>Fabricante</b>	JANSSEN CILAG S.P.A.



<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Em combinação com baixa dose de ritonavir e com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
<b>Indicação proposta</b>	PVHIV sem mutações relacionadas à resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V e L89V) em falha aos esquemas de primeira linha ou em uso de darunavir 600 mg.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A apresentação do darunavir em comprimidos de 800 mg deve ser associada a 100 mg de ritonavir e administrada, via oral, uma vez ao dia para pacientes portadores de vírus HIV sem qualquer mutação de resistência ao darunavir.

**Fonte:** Bula de darunavir aprovada pela Anvisa em 28/11/2022 (6).

**Contraindicações:** darunavir é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao medicamento ou a qualquer componente de sua fórmula.

**Advertências e Precauções:** Darunavir/ritonavir não deve ser usado em crianças com idade inferior a 3 anos devido à toxicidade observada em ratos jovens que receberam doses de darunavir. Não foram realizados estudos em crianças com menos de 3 anos de idade.

**Eventos adversos:** A maioria das reações adversas relatadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir foram de gravidade leve. As reações adversas moderadas a graves (grau 2– 4) mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) foram diarreia, cefaleia, dor abdominal, náusea e vômitos. As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes foram aumento das enzimas hepáticas e pancreáticas, hipertrigliceridemia, diarreia, hipercolesterolemia, cefaleia, dor abdominal e vômitos. Todas as outras reações adversas de grau 3 ou 4 foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em pacientes pediátricos foram comparáveis àqueles observados em adultos.

**Interações medicamentosas:** O darunavir e o ritonavir são ambos inibidores da isoenzima CYP3A do citocromo P450 e, portanto, darunavir/ritonavir não devem ser administrados concomitantemente com medicamentos com depuração altamente dependente da CYP3A e para os quais o aumento das concentrações plasmáticas está associado a eventos graves e/ou com risco de vida (índice terapêutico estreito). Esses medicamentos incluem astemizol, alfuzosina, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dronedarona, sildenafil (quando usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, lovastatina, terfenadina, midazolam (oral), triazolam, cisaprida, pimozida, ranolazina, e alcaloides do ergot (por exemplo: ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). Além disso, pacientes fazendo uso de darunavir não devem usar medicamentos contendo rifampicina ou Erva de São João já que a administração concomitante pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de darunavir. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

## 6. PREÇO PROPOSTO

De acordo com a última atualização da Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas datada de 13/12/2022 (7), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) do medicamento darunavir

800 mg, considerando ICMS de 18%, é de R\$ 1.211,94 por frasco contendo 30 comprimidos, ou seja, R\$ 40,39 por comprimido.

Até o momento, a única aquisição federal do medicamento darunavir 800mg ocorreu em 2020 e foi realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/Ministério da Saúde) por meio do Contrato nº 329/2020 com a Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, por inexigibilidade de licitação nº 46/2020. O preço da aquisição foi de R\$ 7,91 por comprimido (5).

**Quadro 2.** Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% (7)	Preço praticado em compras públicas (SIASG) (5)
Danuravir comprimidos revestidos de 800 mg (Frasco de 30 comprimidos)	R\$ 40,39 por comprimido	R\$ 7,91 por comprimido

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A partir da busca nas bases MedLine (via PubMed) e Embase, buscou-se por evidências científicas sobre a eficácia/efetividade e segurança do darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia, considerando o Quadro 3 e a seguinte pergunta de pesquisa: O darunavir 800 mg é eficaz e seguro no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, em comparação com o darunavir 600 mg?

**Quadro 3.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

<b>População</b>	Pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir
<b>Intervenção</b>	Darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia
<b>Comparador</b>	Darunavir 600 mg (associado a ritonavir 100 mg), duas vezes ao dia
<b>Desfechos</b>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta virológica</li> <li>• Falha virológica</li> <li>• Adesão do paciente</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos graves</li> <li>• Eventos adversos de grau 3 ou 4</li> </ul>
<b>Desenhos de estudo</b>	Ensaios clínicos randomizados de fase 3

Das 479 referências identificadas nas bases, apenas três publicações contribuíram para a síntese de evidências (8,9,10), sendo que todas trataram sobre o Ensaio Clínico Randomizado (ECR), denominado ODIN (NCT00524368). Este estudo foi randomizado, aberto, multicêntrico e de não-inferioridade, que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg (1 vez ao dia) versus darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia), tendo em ambos os grupos um regime de base otimizado (com pelo menos 2 inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos - ITRN). ODIN envolveu 590 participantes, com 4 semanas de triagem (*screening*), 48 semanas de tratamento e mais 4 semanas de acompanhamento (*follow-up*). O desfecho primário definido em protocolo foi a resposta virológica em 48 semanas, mensurada pela proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL.

## 7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

### *Resposta virológica em 48 semanas*

A resposta virológica, que foi mensurada pela proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL, foi de 72,1% (n=212) para darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) e 70,9% (n=210) para darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia). Assim, a diferença entre ambas as alternativas foi 1,2% (IC95% -6,1% a 8,5%;  $P<0,001$ ), estabelecendo a não-inferioridade do darunavir 800 mg comparado ao darunavir 600 mg (8). Verificou-se que a não inferioridade se manteve quando foram feitas análises de subgrupo (9,10).

### *Adesão ao tratamento*

Mensurada por autodeclaração do paciente, utilizando o questionário *Modified Medication Adherence Self Report Inventory* (M-MASRI), a adesão foi levemente mais alta no grupo randomizado para o darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), com uma porcentagem de 63,1%, enquanto os pacientes com darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia) apresentaram uma adesão de 55,6% ( $P=0,0931$ , teste de Fisher) (8).

## 7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### *Falha virológica em 48 semanas*

Assim como a resposta virológica, a falha virológica foi definida pela carga viral plasmática dos pacientes. No grupo que recebeu darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), 22,1% (n=65) dos participantes apresentaram este desfecho. Já para darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia), 18,2% (n=54) dos pacientes tiveram falha virológica. Ao final, concluiu-se que as alternativas de terapia antirretroviral eram comparáveis ( $P=0,2599$ , teste de Fisher) (8).

### *Eventos adversos graves*

Dentre os pacientes que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), 5,4% (n=16) tiveram eventos adversos graves, os quais também ocorreram em 9,1% (n=27) dos participantes no grupo com darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia). Além de não haver significância estatística entre as alternativas, essa diferença pontual se mantém quando esses eventos consideram a possibilidade de relação com o tratamento (0,3% vs 1,0%, respectivamente) (8).

### *Eventos adversos de grau 3 ou 4*

Quanto aos eventos de grau 3 ou 4, observou-se algo semelhante, já que 7,8% (n=23) do grupo com darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) e 15,2% (n=45) dos participantes que receberam darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia) apresentaram este desfecho. Apesar de haver significância estatística na comparação ( $P < 0,05$ ), ao se considerar apenas os eventos que possivelmente estiveram relacionados ao tratamento, passa-se a não observar significância (1,7% vs 4,1%, respectivamente) (8).

## 7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

Os desfechos de resposta virológica e falha virológica foram classificados como críticos e de alta certeza da evidência. Apesar de ter apresentado anteriormente algumas preocupações quanto ao risco de viés, a adesão ao tratamento também foi avaliada como desfecho de alta certeza, já que se ponderou que essa mensuração do desfecho dentro de um estudo aberto não necessariamente afetaria a certeza da evidência. Quanto aos desfechos de segurança (eventos adversos graves e de grau 3 ou 4), considerou-se haver uma certeza da evidência moderada, devido ao risco de viés envolvendo ambos os desfechos, não tendo havido registro claro no protocolo do ECR.

Portanto, considerando os 5 desfechos selecionados e suas diferentes avaliações pela ferramenta GRADE, incluindo a importância de cada um, concluiu-se que a certeza geral da evidência para o estudo ODIN (8), e consequentemente para toda a evidência disponível sobre a comparação entre darunavir 800 mg e 600 mg, foi alta (Quadro 4).

**Quadro 4.** Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza da evidência							Resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Resposta virológica (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 72,1% (n=212); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 70,9% (n=210); Diferença: 1,2% (IC95% -6,1% a 8,5%; P<0,001)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Falha virológica (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 22,1% (n=65); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 18,2% (n=54); P=0,2599	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Adesão ao tratamento (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: questionário M-MASRI)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 63,1%; DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 55,6%; P=0,0931	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (tempo de acompanhamento: 48 semanas)									
1	Ensaio clínico randomizado	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 5,4% (n=16); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 9,1% (n=27); sem significância estatística	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos de grau 3 ou 4 (tempo de acompanhamento: 48 semanas)									
1	Ensaio clínico randomizado	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 7,8% (n=23); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 15,2% (n=45); P<0,05	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

DRV: darunavir; rtv: ritonavir; IC: Intervalo de confiança.

**Explicações:**

a. Desfecho não estava claramente definido no protocolo do ECR, disponível no ClinicalTrials.

## 7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências advindas do ECR ODIN demonstram a não inferioridade do esquema terapêutico com darunavir 800 mg (1 vez/dia) em comparação ao darunavir 600 mg (2 vezes/dia), para o desfecho primário de resposta virológica. Apesar de as taxas de falha terapêutica tenderem favoravelmente ao darunavir 800 mg, verificou-se que esses resultados não apresentaram significância estatística. Assim também, os desfechos de adesão ao tratamento, eventos adversos graves e de grau 3 ou 4, que em geral foram pontualmente mais favoráveis ao darunavir 800 mg, não tiveram significância estatística.

Portanto, considerou-se que darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) se mostrou não inferior ao darunavir/ritonavir 600/100 mg (2 vezes ao dia), em termos de eficácia e segurança, no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V e L89V).

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 8.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-minimização do darunavir 800 mg associado ao ritonavir (uma vez ao dia) comparado ao darunavir 600 mg associado ao ritonavir (duas vezes ao dia), para o tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

A análise foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e consequentemente sem aplicação de taxa de desconto e utilizando apenas custos como desfecho. Dada a formulação oral dos medicamentos, não foram incluídos também custos hospitalares ou de acompanhamento dos pacientes, além de custos com o manejo de eventos adversos aos tratamentos. Apenas os custos diretos relacionados aos medicamentos que compõem o tratamento e suas respectivas posologias foram considerados na análise.

A partir das evidências apresentadas, considerou-se que a eficácia e segurança na comparação entre darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) são similares, ao ser demonstrada a não inferioridade da dose de 800 mg (8). Por esses motivos foi conduzida uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples.

Assim, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 1.730,10. A tabela a seguir mostra esse resultado (Anexo 2).

**Tabela 1.** Custos anuais e economia do darunavir 800 mg comparado ao darunavir 600 mg.

Estratégia terapêutica	Custo anual por paciente	Custo Incremental por paciente
Darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg (2x/dia)	R\$ 4.985,90	0
Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (1x/dia)	R\$ 3.255,80	- R\$ 1.730,10

## 8.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário da incorporação do darunavir 800 mg, em substituição à apresentação de 600 mg do mesmo medicamento, para o tratamento de PVHIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Os custos foram calculados considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos e suas respectivas posologias conforme apresentado na análise econômica (Anexo 2).

A população elegível incluiu PVHIV em uso de darunavir 600 mg que necessitavam trocar para darunavir 800 mg (dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – SICLOM, fornecidos pelo Ministério da Saúde. Este quantitativo foi utilizado para estimar o percentual de PVHIV elegíveis ao uso do darunavir 800 mg no horizonte temporal de 5 anos, considerando-se o número total de PVHIV e o número de PVHIV em TARV no mesmo período.

Considerando um *market share* de 100% logo no primeiro ano, estima-se que a substituição do darunavir 600 mg pelo darunavir 800 mg resultará em uma economia total de R\$ 402.542.527,51 em um horizonte temporal de 5 anos (2023 a 2027). O gasto necessário para a compra desta apresentação no período seria de R\$ 671.753.458,35.

**Tabela 2.** Gasto total estimado para a compra do medicamento darunavir 800 mg em um horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes em uso de darunavir 800 mg	42.461	44.498	46.534	48.570	50.607
Gasto anual para a compra de darunavir 800 mg*	R\$ 122.592.256,39	R\$ 128.471.474,03	R\$ 134.350.691,67	R\$ 140.229.909,31	R\$ 146.109.126,95
<b>Gasto total em 5 anos</b>					<b>R\$ 671.753.458,35</b>

\*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição de um tratamento anual de darunavir, ou seja, R\$ 2.887,15.

**Tabela 3.** Impacto orçamentário incremental da incorporação do darunavir 800 mg comparado a darunavir 600 mg, no tratamento de PVHIV em TARV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário darunavir 600 mg	Impacto orçamentário com darunavir 800 mg	Impacto orçamentário incremental
<b>2023</b>	R\$ 211.707.992,70	R\$ 138.245.629,20	-R\$ 73.462.363,50
<b>2024</b>	R\$ 221.860.977,91	R\$ 144.875.543,41	-R\$ 76.985.434,50
<b>2025</b>	R\$ 232.013.963,11	R\$ 151.505.457,61	-R\$ 80.508.505,50
<b>2026</b>	R\$ 242.166.948,32	R\$ 158.135.371,81	-R\$ 84.031.576,50
<b>2027</b>	R\$ 252.319.933,52	R\$ 164.765.286,02	-R\$ 87.554.647,50
<b>Total em 5 anos</b>	<b>1.160.069.815,56</b>	<b>757.527.288,05</b>	<b>-R\$ 402.542.527,51</b>

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre o darunavir 800 mg em agências de ATS internacionais em 25 de fevereiro de 2023. Verificou-se que a única agência que avaliou a utilização deste medicamento na dose de 800 mg com ritonavir (uma vez ao dia) foi o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos experimentados sem mutações associadas à resistência ao darunavir e que têm RNA de HIV-1 plasmático <100.000 cópias/mL e contagem de células CD4+  $\geq 100$  células/mm<sup>3</sup>. O SMC considerou que darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, se mostrou não ser inferior ao darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, quando administrado com um regime de base otimizado que consistia em pelo menos dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos em pacientes infectados pelo HIV e experimentados, que estavam em tratamento (11). Além de adultos, a recomendação de uso também contemplou crianças a partir de 3 anos de idade e, pelo menos, 15 kg de peso corporal (12,13).

Apesar de a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) também recomendar o uso de darunavir para esta indicação, a apresentação ou a dose de 800 mg não são abordadas em suas avaliações para adultos (14) e crianças (15). Assim também, não foram encontradas avaliações, para essa apresentação/dose e para a indicação em questão, quando consultado o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança de um esquema terapêutico contendo darunavir 800 mg foram obtidas de um único ECR fase 3, multicêntrico, aberto, de não-inferioridade e 48 semanas, denominado ODIN, que foi abordado pelas três publicações incluídas neste relatório. No desfecho primário de resposta virológica (proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL), foi demonstrada a não inferioridade entre os esquemas com darunavir 800 mg (1x/dia) e 600 mg (2x/dia) (diferença de 1,2%; IC95% -6,1% a 8,5%;  $P < 0,001$ ). Para os demais desfechos avaliados, tais como falha virológica, adesão ao tratamento, eventos adversos graves e de grau 3 ou 4, não foi observada significância estatística, indicando que não há diferença entre os tratamentos. Na avaliação do risco de viés, considerou-se baixo risco para os desfechos resposta e falha virológica. Quanto aos demais, avaliou-se haver algumas preocupações. Ao final, a certeza da evidência foi classificada como alta para resposta e falha virológica e adesão ao tratamento. Já os desfechos de segurança foram considerados de certeza moderada. Assim, a certeza geral da evidência foi classificada como alta.

Foi realizada uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples, do darunavir 800 mg associado ao ritonavir (uma vez ao dia) comparado ao darunavir 600 mg associado ao ritonavir (duas vezes ao dia), para o tratamento da população proposta. A análise foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 1 ano e utilizando apenas custos como desfecho. A partir das evidências apresentadas, considerou-se que a eficácia e segurança na comparação entre darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) são similares, ao ser demonstrada a não inferioridade da dose de 800 mg. Ao final, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 1.730,10.

Para a análise do impacto orçamentário foi elaborada uma simulação da incorporação do darunavir 800 mg (apenas uma vez ao dia), em substituição aos comprimidos de 600 mg (duas vezes ao dia). Considerando um *market share* de 100% desde o primeiro ano, estima-se que a substituição do darunavir 600 mg pelo darunavir 800 mg resultará em uma economia total de R\$ 402.542.527,51 em um horizonte temporal de 5 anos (2023 a 2027).

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública de número 08/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e três pessoas se inscreveram.

A representante iniciou seu relato informando que é pessoa vivendo HIV desde 1991 e está no seu sexto esquema de tratamento, sendo que iniciou o tratamento em 1996. A paciente relata que, após alguns anos, passou a ter intolerância ao seu primeiro esquema de tratamento (didanosina e zidovudina). O seu segundo esquema de tratamento foi azidotimidina (AZT) e lamivudina (3TC) ao qual apresentou falha. O terceiro esquema de tratamento foi com estavudina (D4T), didanosina (DDI) e efavirenz (EFV), mas teve que abandoná-lo em razão do período em que estava gestante.

Quando iniciou o quarto esquema, ela teve dificuldade em dar seguimento e acabou parando de fazer o tratamento. A paciente reiniciou o tratamento, em seu quinto esquema, com EFV, tendo apresentado problemas renais e nos ossos. Em razão disso, o esquema foi trocado para dolutegravir, ritonavir e darunavir (600mg) em 2017. Os triglicerídeos e colesterol da paciente triplicaram com esse esquema, mas ela seguiu o tratamento e melhorou a alimentação para controlar esses índices.

Em 2022, a dosagem foi ajustada para 800mg e, nos seus últimos exames, verificou-se que as taxas de triglicerídios e colesterol estão dentro da faixa esperada, ainda que um pouco altas. A representante afirma que a mudança na dosagem facilita a rotina do paciente pelo fato de ser dose única.

Os membros do Comitê encaminharam o tema com parecer favorável para consulta pública e consideraram que as contribuições podem trazer informações sobre a experiência de outros pacientes com o medicamento.

O vídeo da 116ª reunião pode ser acessado [aqui](#).

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 116ª Reunião Ordinária, no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de Darunavir 800 mg (comprimido) para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V) atendidas no SUS. Para essa recomendação, os membros da Conitec consideraram os indicadores de eficiência apresentados na avaliação econômica bem como a estimativa de impacto orçamentário negativo, representando uma economia para o SUS em uma possível incorporação do darunavir 800 mg.

## 13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 13/2023 foi realizada entre os dias 19/04/2023 e 08/05/2023. Foram recebidas 6 contribuições, sendo 4 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema e empresa. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 13.1 Contribuições técnico científicas

Foram recebidas 4 contribuições de cunho técnico-científico, das quais 3 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. A única contribuição desfavorável apresentou posteriormente descrição favorável a incorporação como destaca-se na citação:

*“Quaisquer meios que venham a melhorar as condições de saúde e a melhoria do quadro que se encontra o paciente, deve ser incorporado ao SUS. Precisamos garantir a máxima disponibilidade de forma gratuita ou integrante de plano nacional de acesso à medicamento por parte do SUS”. (Interessado no tema)*

Todas as contribuições destacaram a importância do medicamento na melhoria na progressão do quadro do paciente além de abordar a questão de acesso e o impacto econômico que o medicamento traria ao SUS, como citado nos trechos a seguir:

*“Medicamento importante para diminuir a progressão da doença, de custo financeiro elevado o que impossibilita para o paciente adquirir de forma particular”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)*

*“A Janssen concorda com a recomendação preliminar de incorporar ao SUS a tecnologia em questão, tendo em vista a melhora do seu perfil de toxicidade, a utilização em esquemas de resgate, o aumento subsequente da adesão ao tratamento e a estimativa de economia ao sistema de saúde”. (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)*

#### Perfil dos participantes

O perfil de participantes na consulta pública é composto por pessoas de ambos os sexos, com idade entre 38 e 45 anos e provenientes das regiões Sul, Nordeste e Sudeste. A origem das contribuições foi como familiar, amigo ou cuidador de paciente, interessado no tema, empresa fabricante da tecnologia avaliada e profissional de saúde (tabela 4).

**Tabela 4.** Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas.

	n	%
<b>Tipo de contribuição</b>		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	25
Interessado no tema	1	25
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	25
Profissional de saúde	1	25
<b>Cor</b>		
Branco	2	50
Pardo	2	50
<b>Faixa etária</b>		
25 a 39 anos	1	50
40 a 59 anos	1	50
<b>Sexo</b>		
Feminino	2	50
Masculino	2	50
<b>Região</b>		
Sul	1	25
Nordeste	1	25
Sudeste	2	50
<b>Total</b>	4	100

### Evidências científicas

Foram recebidas 2 contribuições referentes a evidências científicas, destacando-se a importância da incorporação desta tecnologia como destacado do arquivo anexado:

*“No desfecho primário foi demonstrada a não inferioridade entre os esquemas com darunavir 800mg vs 600mg. O darunavir 800mg foi capaz de reduzir a probabilidade de alguns eventos adversos relacionados ao medicamento e, de modo geral, a certeza da evidência foi classificada como alta.”*

Além disso, a mesma contribuição ressaltou a necessidade de considerar a logística de implementação do protocolo durante a transição de medicamentos como citado no trecho retirado do anexo:

*“(...) sugerimos que para implantação do protocolo seja proposto um período mais longo de adaptação para estados e municípios, pois é necessário alinhar desde a nova logística do medicamento, distribuição, até a dispensação nas UDMs, para evitar que os obstáculos enfrentados durante a transição de medicamentos nos pontos gerenciais afetem a continuidade do tratamento do paciente nos pontos de assistenciais”.*

### Impacto Orçamentário

Uma única contribuição destacou:

*“Foi evidenciada a economicidade do darunavir 800mg para o SUS, corroborando o valor dessa tecnologia para a integralidade do cuidado do paciente com HIV no Brasil e a sustentabilidade do sistema de saúde.”*

## 13.2 Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas 2 contribuições de experiência ou opinião e ambas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Uma das contribuições ressaltou a importância do medicamento e da adesão por parte dos pacientes como descrito nos trechos abaixo:

*“A medicação é de grande importância para tratamento antirretrovirais, pela alta barreira genética, menor número de comprimidos e opção para falhas virológicas”. (Profissional de saúde)*

*“O DRV 800mg é uma excelente ferramenta para melhorar a adesão de pacientes em uso irregular e por ter alta barreira genética pode apresentar nome resultados para as resistências”. (Profissional de saúde)*

### Perfil dos participantes

O perfil de participantes na consulta pública é composto por pessoas de ambos os sexos, ambos com 38 anos, profissionais da área da saúde e provenientes das regiões Centro-Oeste e Nordeste (tabela 5).

**Tabela 5. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 14/2023, por meio de formulário de contribuições de opinião.**

	n	%
Tipo de contribuição		

Profissional de saúde	2	100
Cor		
Branco	1	50
Pardo	1	50
Faixa etária		
25 a 39 anos	2	100
Sexo		
Feminino	1	50
Masculino	1	50
Região		
Centro-Oeste	1	50
Nordeste	1	50
Total	2	100

### Experiência com a tecnologia

Ambas as contribuições relatam experiência com a tecnologia como profissional de saúde. Ao abordar os pontos positivos e suas facilidades relatou-se melhor adesão e melhor barreira genética como descrito pelos trechos abaixo:

*“Melhor adesão, pelo menos número de comprimidos e menos evento adverso. Compor esquemas sem tenofovir, com boa barreira genética”.*

*“Otimização da adesão a terapia farmacológica, alta barreira genética”.*

Em relação aos pontos negativos e dificuldades relatou-se o fato de não haver disponibilidade de pílulas conjugadas e o fato de conjugar o tratamento com o ritonavir.

### Experiência com outra tecnologia

Ambas as contribuições relatam experiência com outras tecnologias como profissional da área da saúde, uma delas com antirretrovirais de forma geral e a outra com todos aqueles que são disponibilizados pelo SUS.

Os pontos críticos abordados em ambas as contribuições apontam a importância destas tecnologias no tratamento do HIV, preocupação com a adesão ao tratamento bem como a redução da carga viral de pacientes detectáveis como descrito na pelo trecho abaixo:

*“Redução significativa da carga viral de pacientes detectáveis, melhor adesão”.*

*“Não temos pílulas conjugadas e outras opções de inibidor de integrase, como bictegravir”.*

### 13.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na Consulta Pública foram, em sua totalidade, a favor da recomendação preliminar da Conitec. As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema e reiteram que seu uso nesses pacientes pode melhorar a adesão ao tratamento, bem como ter um impacto econômico favorável ao SUS.

Não foram adicionadas novas evidências em relação àquelas já apresentadas anteriormente neste relatório de recomendação, assim como não se recebeu informações adicionais sobre avaliação econômica e impacto orçamentário. Entretanto, foi apresentada uma sugestão de órgão técnico estadual sobre uma implantação do protocolo em período mais longo para estados e municípios, para adaptação à nova logística do medicamento, distribuição, até a dispensação nas UDMs.

Por fim, considerou-se que as contribuições recebidas na Consulta Pública estiveram alinhadas com a recomendação preliminar da Conitec, não justificando mudança de entendimento sobre o tema.

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 31 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V) no SUS. Os membros mantiveram o entendimento que culminou na recomendação inicial sobre o tema. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 826/2023.

## 15. DECISÃO

### PORTARIA SECTICS/MS Nº 34, DE 3 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Ref.: 25000.051986/2022-21, 0034325775.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

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

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA



## 16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Relatório de Recomendação N° 277, Setembro/2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2016/relatorio-dolutegravirdarunavir-final-republicacao.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Atualização dos esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) para composição de esquemas. NOTA INFORMATIVA N° 096, DE 2016/DDAHV/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
4. PORTARIA N° 6, de 16 de março de 2015 - Torna pública a decisão de incorporar o medicamento darunavir de 600mg, comprimidos revestidos, como terapia antirretroviral para adultos infectados pelo HIV/Aids no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <https://sites.bvsalud.org/redetsa/pt/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.875054>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Dispõe sobre recomendações de uso da nova apresentação do Darunavir 800mg. NOTA INFORMATIVA N° 5/2021-.DCCI/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/copy\\_of\\_notas-informativas/2021/nota-informativa-no-5-2021-dcci-svs-ms/@download/file/sei\\_ms\\_-\\_0019165020\\_-\\_nota\\_informativa\\_-\\_darunavir.pdf](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/copy_of_notas-informativas/2021/nota-informativa-no-5-2021-dcci-svs-ms/@download/file/sei_ms_-_0019165020_-_nota_informativa_-_darunavir.pdf)
6. Janssen, 2022. PREZISTA® (darunavir). Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. comprimidos revestidos 75 mg, 150 mg, 600 mg e 800 mg. Versão para o Mercado Público. Bula\_1672674482549 aprovada pela Anvisa em 28/11/2022.
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação – CMED. Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Publicada em 13/12/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista\\_conformidade\\_pmvg\\_2022\\_12\\_v2.pdf/@download/file/lista\\_conformidade\\_pmvg\\_2022\\_12\\_v2.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2022_12_v2.pdf/@download/file/lista_conformidade_pmvg_2022_12_v2.pdf)

8. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95. PMID: 21346512.
9. Lathouwers E, De La Rosa G, Van de Casteele T, Baeten B, Tomaka F, De Meyer S, Picchio G. Virological analysis of once-daily and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial of treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2013;18(3):289-300. doi: 10.3851/IMP2569. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558157.
10. Sension M, Cahn P, Domingo P, Hodder S, Opsomer M, Lathouwers E, Van de Casteele T, Tomaka F. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med*. 2013 Aug;14(7):437-44. doi: 10.1111/hiv.12024. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23480640.
11. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. Darunavir 400mg tablets (Prezista®) SMC No. (707/11). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darunavir-prezista-fullsubmission-70711/>.
12. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. Darunavir 400mg, 800mg film-coated tablets and oral suspension 100mg/mL (Prezista®) (No: 948/14). 2011.2014. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darunavir-prezista-abbreviatedsubmission-94814/>.
13. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. Darunavir 75mg, 150mg, 400mg, 600mg, 800mg film-coated tablets and oral suspension 100mg/mL (Prezista®) SMC No. (1069/15).2015. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darunavir-prezista-abbreviatedsubmission-106915/>.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Darunavir. 2006. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darunavir>
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Darunavir. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darunavir-1>

## ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico-Científico

**Darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir**

Janeiro de 2023

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O darunavir 800 mg é eficaz e seguro no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, em comparação com o darunavir 600 mg?

**População-alvo:** Pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir.

**Tecnologia:** Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (uma vez ao dia).

**Comparador:** Darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases MedLine (via PubMed) e Embase em 24/02/2023. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 479 referências. Destas, 59 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 420 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais seis tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, três publicações sobre o mesmo estudo clínico foram selecionadas e avaliadas com relação a qualidade metodológica e certeza da evidência, por meio das ferramentas *Risk of Bias* (RoB 2.0) e GRADE, respectivamente.

**Síntese das evidências:** Apenas três publicações contribuíram para a síntese de evidências, sendo que todas trataram sobre o ECR fase 3, multicêntrico, aberto, de não-inferioridade e 48 semanas, denominado ODIN. No desfecho primário de resposta virológica (proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL), foi demonstrada a não inferioridade entre os esquemas com darunavir 800 mg (1x/dia) e 600 mg (2x/dia) (diferença de 1,2%; IC95% -6,1% a 8,5%;  $P < 0,001$ ). Para os demais desfechos avaliados, tais como falha virológica, adesão ao tratamento, eventos adversos graves e de grau 3 ou 4, não foi observada significância estatística, indicando que não há diferença entre os tratamentos. Na avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2.0, considerou-se baixo risco para os desfechos resposta e falha virológica. Quanto aos demais, avaliou-se haver algumas preocupações. Ao final, a certeza da evidência foi classificada como alta para resposta e falha virológica e adesão ao tratamento. Já os desfechos de segurança foram considerados de certeza moderada. Assim, a certeza geral da evidência foi classificada como alta.

### Certeza da evidência (GRADE):

Resposta virológica	( X ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Falha virológica	( X ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Adesão ao tratamento (M-MSRI)	( X ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta	( X ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos de grau 3 ou 4	( ) Alta	( X ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa

## 2. CONTEXTO

### 2.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia/efetividade e segurança do darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia, para o tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A demanda para condução do presente PTC foi originada a partir da Nota Técnica Nº 191/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, que trata da solicitação de incorporação do medicamento darunavir 800 mg. Assim, considerou-se necessário o levantamento de evidências científicas sobre a tecnologia (nesta apresentação) e seu uso para a indicação proposta.

## 3. PERGUNTA DE PESQUISA

**Pergunta norteadora:** O darunavir 800 mg é eficaz e seguro no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, em comparação com o darunavir 600 mg?

**Quadro 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).**

<b>População</b>	Pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir
<b>Intervenção</b>	Darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia
<b>Comparador</b>	Darunavir 600 mg (associado a ritonavir 100 mg), duas vezes ao dia
<b>Desfechos</b>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Resposta virológica</li><li>• Falha virológica</li><li>• Adesão do paciente</li></ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos graves</li><li>• Eventos adversos de grau 3 ou 4</li></ul>
<b>Desenhos de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado de fase 3

### 3.1 População

A população alvo foi constituída por pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir.

### 3.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia. O darunavir é um antirretroviral da classe dos inibidores de protease (IP) atualmente incorporado no SUS para composição de esquemas antirretrovirais após a segunda falha de tratamento. O darunavir inibe a dimerização e a atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas virais infecciosas maduras. O darunavir mostra resistência aos efeitos das Mutações Associadas com Resistência (RAMs) aos IPs (1,2,3).

### 3.3 Comparador

Para comparador foi considerada a terapia antirretroviral incluindo o darunavir 600 mg (associado a ritonavir 100 mg), duas vezes ao dia.

### 3.4 Desfechos

Os desfechos de eficácia avaliados foram: 1) proporção de pacientes que tiveram resposta virológica, mensurada pelo número de cópias de RNA do HIV/mL; 2) proporção de pacientes com falha virológica, também mensurada pelo número de cópias de RNA do HIV/mL; 3) adesão do paciente, relatada pelo mesmo em questionário. Já os desfechos de segurança avaliados foram: 1) eventos adversos (EA) graves; e 2) EA de grau 3 ou 4.

### 3.5 Tipos de estudo

Após breve consulta à literatura científica, foi verificado que as principais revisões sistemáticas sobre a doença não responderiam adequadamente à pergunta de pesquisa proposta. Por isso, foram priorizados ensaios clínicos randomizados de fase 3. Na possível ausência destes, poderiam ser aceitos estudos observacionais sobre a apresentação e indicação.

## 4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

### 4.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada anteriormente, foram conduzidas buscas nas bases de dados MedLine (via PubMed) e Embase em 24/02/2023. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Quadro 2. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, e a busca foi restrita a seres humanos. Além disso, dado o desenho de estudo priorizado, optou-se por utilizar palavras-chave correspondentes a um filtro para ensaios clínicos randomizados, em ambas as bases.

**Quadro 2. Estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.**

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
<b>MEDLINE (PubMed)</b>	((("HIV"[Mesh] 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 (("Darunavir"[Mesh] OR Prezista OR UIC-94017 OR UIC 94017 OR UIC94017 OR Darunavir Ethanolate OR Ethanolate, Darunavir OR TMC 114 OR 114, TMC OR TMC114 OR TMC-114))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	215
<b>EMBASE</b>	#1 'human immunodeficiency virus'/exp #2 'darunavir'/exp OR '(2, 3, 3a, 4, 5, 6a hexahydrofuro [2, 3 b] furan 4 yl) n [4 [ (4 aminophenyl) sulfonyl (2 methylpropyl) amino] 3 hydroxy 1 phenylbutan 2 yl] carbamate' OR '(2, 8 dioxabicyclo [3.3.0] oct 6 yl) n [4 [ (4 aminophenyl) sulfonyl (2 methylpropyl) amino] 3 hydroxy 1 phenyl 2 butanyl] carbamate' OR '(2, 8 dioxabicyclo [3.3.0] oct 6 yl) n [4 [ (4 aminophenyl) sulfonyl (2 methylpropyl) amino] 3 hydroxy 1 phenylbutan 2 yl] carbamate' OR '4 amino n [3 (hexahydrofuro [2, 3 b] furan 3 yloxy carbonylamino) 2 hydroxy 4 phenylbutyl] n isobutylbenzenesulfonamide' OR '[3 [ (4 aminobenzenesulfonyl) isobutylamino] 1 benzyl 2 hydroxypropyl] carbamic acid hexahydrofuro [2, 3 b] furan 3 yl ester' OR '[3 [ (4 aminobenzenesulfonyl) isobutylamino] 2 hydroxy 1 (phenylmethyl) propyl] carbamic acid (hexahydrofuro [2, 3 b] furan 3 yl) ester' OR 'darunasta' OR 'darunavir' OR 'darunavir ethanolate' OR 'darunavir hydrate' OR 'hexahydrofuro [2, 3 b] furan 3 yl [4 (4 amino n isobutylphenylsulfonamido) 3 hydroxy 1 phenylbutan 2 yl] carbamate' OR 'hexahydrofuro [2, 3 b] furan 3 yl n [1 benzyl 2 hydroxy 3 (n1 isobutylsulfanilamido) propyl] carbamate' OR 'jnj 25875382' OR 'jnj25875382' OR 'n [3 [ [(4 aminophenyl) sulfonyl] (2 methylpropyl) amino] 2 hydroxy 1 benzylpropyl] (4, 6 dioxabicyclo [3.3.0] oct 2 yloxy) carboxamide' OR 'n [3 [n (4 aminophenylsulfonyl) n isobutylamino] 1 benzyl 2 hydroxypropyl] carbamic acid perhydrofuro [2, 3 b] furan 3 yl ester' OR 'prezista' OR 'r 319064' OR 'r319064' OR 'rezavir' OR 'tmc 114' OR 'tmc114' OR 'uic 94017' OR 'uic94017' OR 'virem' #3 #1 AND #2 #4 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' #5 #3 AND #4	264
<b>TOTAL</b>		479

## 4.2 Seleção de estudos

### Os critérios de elegibilidade foram:

- 1) **Critérios de inclusão:** população de pacientes diagnosticados com HIV, que tiveram falha virológica ao esquema de primeira linha, mas sem mutações que conferem resistência ao darunavir. Além disso, estes pacientes devem ter recebido darunavir 800 mg (associado a ritonavir 100 mg), uma vez ao dia.
- 2) **Critérios de exclusão:** revisões sistemáticas, estudos transversais, relatos e séries de casos, relatórios e revisões narrativas. Estudos relacionados ao diagnóstico, prognóstico, fatores de risco. Estudos *in vitro* e em animais. Outras intervenções diferentes à de interesse.

A seleção dos estudos foi realizada por um único parecerista que, inicialmente, sistematizou as referências de ambas as bases de dados e realizou a retirada de duplicadas por meio do *software online* Rayyan. Este software também foi utilizado para todo o restante do processo de triagem, sendo primeiramente por leitura de títulos e resumos. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para a leitura dos textos na íntegra. Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS.

A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 479 referências, sendo excluídas 59 duplicatas. Assim, um total de 420 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais seis tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, três publicações sobre o mesmo estudo clínico (ODIN) (1,2,3) foram selecionadas, considerando-se que uma seria complementar à outra. O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na figura 1. Já os estudos excluídos após leitura completa e motivos da exclusão são demonstrados no quadro 3.



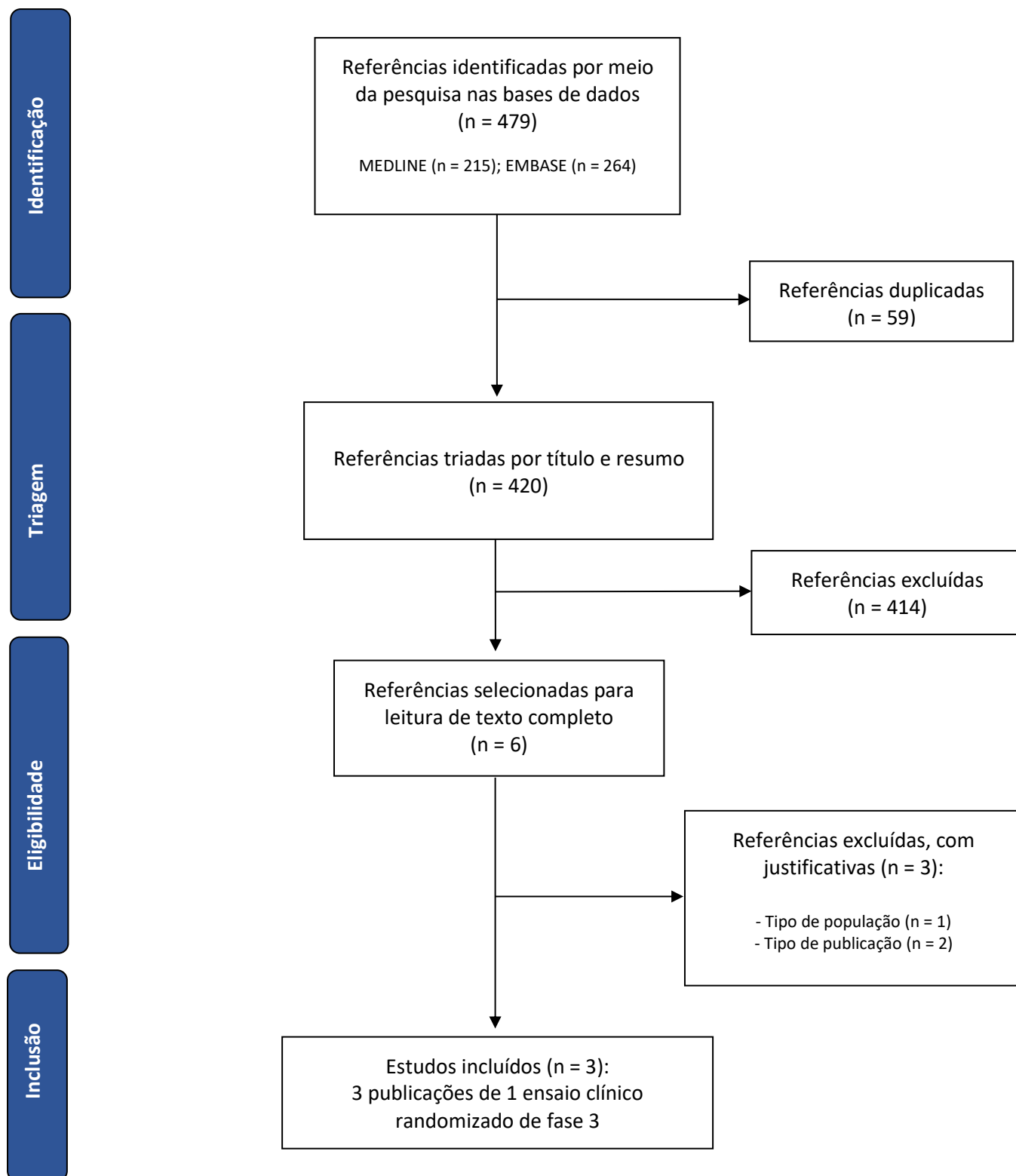


Figura 1. Fluxograma para revisão sistemática. (Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021) (20).

### Quadro 3. Estudos excluídos após leitura completa e motivos da exclusão.

Autores	Título	Motivo de exclusão
Katlama et al, 2007	Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients:24-week results of POWER 1	Tipo de população
De Meyer et al, 2008	Efficacy of Once-Daily Darunavir/Ritonavir 800/100mg in HIV-Infected, Treatment-Experienced Patients With No Baseline Resistance-Associated Mutations to Darunavir	Tipo de publicação
Huhn et al, 2015	Simplification from twice-daily to once-daily darunavir/ritonavir in a randomized trial among HIV-infected persons with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral therapy	Tipo de publicação

### 4.3 Caracterização dos estudos incluídos

As três publicações incluídas, de Cahn et al, 2011 (1); Lathouwers et al, 2013 (2); e Sension et al, 2013 (3), abordaram os resultados do Ensaio Clínico Randomizado (ECR), denominado ODIN (NCT00524368). Este estudo foi randomizado, aberto, multicêntrico e de não-inferioridade, que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg (1 vez ao dia) versus darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia), tendo em ambos os grupos um regime de base otimizado (com pelo menos 2 inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos - ITRN). ODIN envolveu 590 participantes, com 4 semanas de triagem (*screening*), 48 semanas de tratamento e mais 4 semanas de acompanhamento (*follow-up*).

O desfecho primário definido em protocolo foi a resposta virológica em 48 semanas, mensurada pela proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL. Dentre os desfechos secundários, destaca-se: a adesão do paciente, verificada por meio do questionário *Modified Medication Adherence Self Report Inventory* (M-MASRI) em 48 semanas; e a falha virológica, também mensurada pelo número de cópias virais.

Os principais resultados foram relatados, primariamente, por Cahn et al, 2011 (1). Adicionalmente, Lathouwers et al, 2013 (2) e Sension et al, 2013 (3) abordaram o perfil genotípico e fenotípico do HIV-1 da população do ODIN e realizaram várias análises de subgrupo envolvendo características de linha de base dos participantes do ECR. As descrições sumárias dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 4.

**Quadro 4. Características dos estudos incluídos no PTC.**

Autor/ Ano	Delineamento do estudo	Local	População	Intervenção/ Comparador
Cahn et al, 2011 (1)	<p>ECR fase 3, multicêntrico, aberto, de não inferioridade (ODIN NCT00524368)</p> <p>590 participantes</p> <p>4 semanas de triagem (<i>screening</i>), 48 semanas de tratamento e mais 4 semanas de acompanhamento (<i>follow-up</i>)</p>	<p>África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Brasil, Chile, Espanha, Estados Unidos da América (EUA), França, Guatemala, Hungria, Malásia, Panamá, Porto Rico, Reino Unido, Romênia, Tailândia, Taiwan</p>	<p>Adultos (≥ 18 anos) infectados com HIV-1, que tiveram tratamento prévio, e com carga viral plasmática acima de 1.000 cópias/mL, contagem de células CD4 superior a 50 células/mL e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V e L89V)</p>	<p><b>Intervenção (n = 294):</b> DRV/rtv 800/100 mg (1 vez/dia) + regime de base otimizado (≥2 ITRN)</p> <p><b>Comparador (n = 296):</b> DRV/rtv 600/100 mg (2 vezes/dia) + regime de base otimizado (≥2 ITRN)</p>
Lathouwers et al, 2013 (2)	<p>Análises de subgrupos do ODIN (NCT00524368)</p>			
Sension et al, 2013 (3)				

Legenda: ECR - Ensaio Clínico Randomizado; DRV - darunavir; rtv - ritonavir; ITRN - Inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos.

## 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 5.1 Análise da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação do risco de viés do ensaio clínico e subestudos incluídos, foi utilizada a ferramenta desenvolvida pela Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) (4). Este instrumento foi desenvolvido para documentar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados. A ferramenta consiste em uma avaliação crítica de 5 domínios com opções de avaliação de "Baixo risco", "Algumas preocupações" e "Alto risco" de viés.

Por detalhar, primariamente, a metodologia do ECR ODIN, apenas o estudo de Cahn et al, 2011 (1) foi utilizado para a avaliação da qualidade metodológica, já que os demais subestudos se trataram de análises de subgrupos. Portanto, a metodologia para a condução do ECR em si é a mesma para os três, não justificando uma avaliação individual.

Após a aplicação do Rob 2.0, o estudo de Cahn et al, 2011 (1) foi classificado como de baixo risco de viés para os desfechos de resposta virológica e falha virológica, sendo ambos mensurados pela carga virológica. Já para adesão ao tratamento (pelo questionário M-MASRI), eventos adversos graves e eventos adversos de grau 3 ou 4, avaliou-se haver algumas preocupações quanto ao risco de viés. Os resultados da avaliação da qualidade metodológica são apresentados na figura 2.

No caso da adesão ao tratamento, isso se deu pelo fato de o questionário ser respondido com autodeclaração dos pacientes, havendo certa subjetividade, especialmente por ter sido um estudo aberto no qual todos sabiam qual das alternativas terapêuticas estavam recebendo e com clara ciência da diferença na frequência de administração diária.

Quanto aos desfechos de segurança, algumas preocupações se originaram por conta de o protocolo não mencionar como os eventos adversos seriam mensurados, incluindo sua categorização, como a separação entre eventos adversos graves e eventos de grau 3 ou 4.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
ODIN	DRV/rtv 800/100 mg	DRV/rtv 600/100 mg	Resposta virológica em 48 semanas	+	+	+	+	+	+
ODIN	DRV/rtv 800/100 mg	DRV/rtv 600/100 mg	Falha virológica em 48 semanas	+	+	+	+	+	+
ODIN	DRV/rtv 800/100 mg	DRV/rtv 600/100 mg	Aderência medida pelo M-MASRI	+	+	+	!	+	!
ODIN	DRV/rtv 800/100 mg	DRV/rtv 600/100 mg	Eventos adversos graves	+	+	+	+	!	!
ODIN	DRV/rtv 800/100 mg	DRV/rtv 600/100 mg	Eventos adversos de grau 3 ou 4	+	+	+	+	!	!

+ Baixo risco de viés  
! Algumas preocupações  
- Alto risco de viés

**Figura 2. Avaliação do risco de viés do ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0 (21).**

Legenda: DRV – darunavir; rtv – ritonavir. Nota: D1 - Processo de randomização; D2 - Desvio das intenções pretendidas; D3 - Dados de resultados ausentes; D4 - Mensuração do desfecho; D5 - Reporte seletivo dos resultados.

## 6. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### DESFECHOS DE EFICÁCIA:

#### 1. Resposta virológica em 48 semanas

A resposta virológica, que foi mensurada pela proporção de pacientes com carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL, foi de 72,1% (n=212) para darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) e 70,9% (n=210) para darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia). Assim, a diferença entre ambas as alternativas foi 1,2% (IC95% -6,1% a 8,5%; P<0,001), estabelecendo a não-inferioridade do darunavir 800 mg comparado ao darunavir 600 mg (1).

Verificou-se que a não-inferioridade se manteve quando foram feitas análises de subgrupo, estratificando pelo número de inibidores de protease (IP) previamente utilizados, número de mutações a IP e número de ITRN ativos no regime de base otimizado (2). Em geral, o mesmo foi constatado nos subgrupos que consideraram diferentes “pontos de corte” de níveis de carga viral plasmática e contagem de células CD4; características demográficas gerais, como gênero, idade e raça; mutações na linha de base; histórico de tratamento prévio e regime de base otimizado ativo (3).

## *2. Falha virológica em 48 semanas*

Assim como a resposta virológica, a falha virológica foi definida pela carga viral plasmática dos pacientes. No grupo que recebeu darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), 22,1% (n=65) dos participantes apresentaram este desfecho. Já para darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia), 18,2% (n=54) dos pacientes tiveram falha virológica. Ao final, concluiu-se que as alternativas de terapia antirretroviral eram comparáveis ( $P=0,2599$ , teste de Fisher) (1).

## *3. Adesão ao tratamento*

Mensurada por autodeclaração do paciente, utilizando o questionário M-MASRI, a adesão foi levemente mais alta no grupo randomizado para o darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), com uma porcentagem de 63,1%, enquanto os pacientes com darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia) apresentaram uma adesão de 55,6% ( $P=0,0931$ , teste de Fisher) (1).

## **DESFECHOS DE SEGURANÇA:**

### *4. Eventos adversos graves*

Dentre os pacientes que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia), 5,4% (n=16) tiveram eventos adversos graves, os quais também ocorreram em 9,1% (n=27) dos participantes no grupo com darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (2 vezes ao dia). Além de não haver significância estatística entre as alternativas, essa diferença pontual se mantém quando esses eventos consideram a possibilidade de relação com o tratamento (0,3% vs 1,0%, respectivamente) (1).

### *5. Eventos adversos de grau 3 ou 4*

Quanto aos eventos de grau 3 ou 4, observou-se algo semelhante, já que 7,8% (n=23) do grupo com darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) e 15,2% (n=45) dos participantes que receberam darunavir 600 mg/ritonavir

100 mg (2 vezes ao dia) apresentaram este desfecho. Apesar de haver significância estatística na comparação ( $P < 0,05$ ), ao se considerar apenas os eventos que possivelmente estiveram relacionados ao tratamento, passa-se a não observar significância (1,7% vs 4,1%, respectivamente). De qualquer forma, há uma tendência de haver mais eventos adversos no grupo do darunavir 600 mg, duas vezes ao dia (1).

## 7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência para os desfechos de eficácia e segurança foram avaliadas por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (5).

Os desfechos de resposta virológica e falha virológica foram classificados como críticos e de alta certeza da evidência. Apesar de ter apresentado anteriormente algumas preocupações quanto ao risco de viés, a adesão ao tratamento também foi avaliada como desfecho de alta certeza, já que se ponderou que essa mensuração do desfecho dentro de um estudo aberto não necessariamente afetaria a certeza da evidência. Quanto aos desfechos de segurança (eventos adversos graves e de grau 3 ou 4), considerou-se haver uma certeza da evidência moderada, devido ao risco de viés envolvendo ambos os desfechos, não tendo havido registro claro no protocolo do ECR.

Portanto, considerando os 5 desfechos selecionados e suas diferentes avaliações pela ferramenta GRADE, incluindo a importância de cada um, concluiu-se que a certeza geral da evidência para o estudo ODIN (1), e consequentemente para toda a evidência disponível sobre a comparação entre darunavir 800 mg e 600 mg foi alta.

## Quadro 5. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza da evidência							Resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Resposta virológica (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 72,1% (n=212); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 70,9% (n=210); Diferença: 1,2% (IC95% -6,1% a 8,5%; P<0,001)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Falha virológica (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: carga viral plasmática inferior a 50 cópias/mL)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 22,1% (n=65); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 18,2% (n=54); P=0,2599	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Adesão ao tratamento (tempo de acompanhamento: 48 semanas; avaliado por: questionário M-MASRI)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 63,1%; DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 55,6%; P=0,0931	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (tempo de acompanhamento: 48 semanas)									
1	Ensaio clínico randomizado	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 5,4% (n=16); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 9,1% (n=27); sem significância estatística	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos de grau 3 ou 4 (tempo de acompanhamento: 48 semanas)									
1	Ensaio clínico randomizado	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	DRV/rtv 800/100 mg (1x/dia): 7,8% (n=23); DRV/rtv 600/100 mg (2x/dia): 15,2% (n=45); P<0,05	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

DRV: darunavir; rtv: ritonavir; IC: Intervalo de confiança.

### Explicações:

a. Desfecho não estava claramente definido no protocolo do ECR, disponível no ClinicalTrials.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da busca conduzida nas bases científicas, três publicações foram incluídas neste PTC, sendo que todas trataram sobre o ECR fase 3 denominado ODIN, no qual foi avaliada a eficácia e segurança do darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) em comparação ao darunavir/ritonavir 600/100 mg (2 vezes ao dia), durante 48 semanas.

Os resultados para os desfechos de interesse deste PTC, tais como resposta virológica, falha virológica, adesão ao tratamento, eventos adversos graves e eventos adversos de grau 3 ou 4, demonstraram que a intervenção é não inferior ao comparador avaliado.

Pontualmente, o grupo que utilizou darunavir 800 mg, associado a ritonavir, teve 72,1% na resposta virológica e 63,1% na adesão ao tratamento, enquanto darunavir 600 mg, associado a ritonavir, apresentou resultados de 70,9% e 55,6%, respectivamente para ambos os desfechos. Por outro lado, as taxas de falha terapêutica tenderam favoravelmente ao darunavir 800 mg, associado a ritonavir (22,1% vs 18,2%). Entretanto, esses resultados de adesão ao tratamento e falha não apresentaram significância estatística e, por isso, não se justificaria uma avaliação dos valores pontuais. Apenas a resposta virológica apresentou significância estatística, demonstrando assim a não-inferioridade.

Apesar de ter ocorrido certa tendência de mais eventos adversos no grupo com darunavir 600 mg, associado a ritonavir, em análises de subgrupo dos eventos possivelmente relacionados aos tratamentos, os pesquisadores concluíram que não houve significância estatística entre as alternativas terapêuticas estudadas no ECR.

Se tratando do mesmo princípio ativo, porém com doses diferentes, o presente PTC deu especial atenção aos desfechos de eficácia, principalmente à resposta virológica, já que foi o desfecho primário definido para o ECR ODIN. Salienta-se que tanto para este quanto para os demais desfechos os pesquisadores atingiram o objetivo previamente definido de verificar a não inferioridade do esquema com darunavir 800 mg, associado a ritonavir, em comparação ao darunavir 600 mg, associado a ritonavir.

As tendências favoráveis ao darunavir 800 mg, associado a ritonavir, observadas nos desfechos de adesão ao tratamento e de segurança, possivelmente estiveram associadas ao fato de o esquema com o comparador, darunavir 600 mg associado a ritonavir, exigir maior número de comprimidos administrados e uma dose diária maior. De qualquer forma, essas considerações não ficaram bem estabelecidas por conta das incertezas relacionadas a esses desfechos, em especial a subjetividade da mensuração da adesão ao tratamento e a possibilidade da relação entre os eventos adversos e os tratamentos.

Por fim, concluiu-se, a partir das evidências avaliadas neste PTC, que darunavir/ritonavir 800/100 mg (1 vez ao dia) se mostrou não inferior ao darunavir/ritonavir 600/100 mg (2 vezes ao dia), em termos de eficácia e segurança, no tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V e L89V).



## 9. REFERÊNCIAS

1. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95. PMID: 21346512.
2. Lathouwers E, De La Rosa G, Van de Casteele T, Baeten B, Tomaka F, De Meyer S, Picchio G. Virological analysis of once-daily and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial of treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2013;18(3):289-300. doi: 10.3851/IMP2569. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558157.
3. Sension M, Cahn P, Domingo P, Hodder S, Opsomer M, Lathouwers E, Van de Casteele T, Tomaka F. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med*. 2013 Aug;14(7):437-44. doi: 10.1111/hiv.12024. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23480640.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
5. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022.

## ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Avaliação econômica

**Darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir**

Janeiro de 2023

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-minimização do darunavir 800 mg associado ao ritonavir (uma vez ao dia) comparado ao darunavir 600 mg associado ao ritonavir (duas vezes ao dia), para o tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-minimização.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	O objetivo foi fazer uma análise de custo-minimização comparando o darunavir 800 mg, associado ao ritonavir (uma vez ao dia), ao darunavir 600 mg associado ao ritonavir (duas vezes ao dia).
<b>População-alvo</b>	Pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V)
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Darunavir 800 mg associado ao ritonavir (uma vez ao dia) vs darunavir 600 mg associado ao ritonavir (duas vezes ao dia)
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano
<b>Taxa de desconto</b>	Não houve aplicação de taxa de desconto
<b>Medidas de efetividade</b>	-
<b>Estimativa de custos</b>	Custos dos medicamentos envolvidos no tratamento
<b>Moeda</b>	Real (BRL)
<b>Modelo escolhido</b>	Custo-minimização (Árvore de decisão)

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 População-alvo

A população analisada foram pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V). No caso de crianças, são aquelas com mais de 3 anos de idade e peso corporal acima ou igual a 40 kg.

#### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.3 Comparadores

O comparador da análise é o darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia), o qual será comparado à intervenção proposta, que é o darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg (uma vez ao dia).

### 4.4 Horizonte temporal

A análise de custo-minimização calculou o custo incremental médio anual por pacientes durante 1 ano de horizonte temporal.

### 4.5 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto já que o horizonte de análise não ultrapassou 1 ano, como recomenda as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (1).

### 4.6 Desfechos de saúde

A análise de custo-minimização trabalhou apenas com o custo como desfecho.

### 4.7 Estimativa de recursos e custos

A análise considerou apenas o custo médio anual por paciente com o uso de medicamentos. Dada a formulação oral dos medicamentos, não foram incluídos também custos hospitalares ou de acompanhamento dos pacientes. Apenas o custo de tratamento anual foi considerado na análise.

O custo do tratamento foi calculado considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos que compõem o tratamento e suas respectivas posologias (tabela 1). Os preços unitários dos medicamentos foram aqueles informados pela CGAHV/DCCI/SVS/MS na Nota Técnica Nº 191/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS e referem-se aos preços da última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde (3).

**Tabela 1.** Custo dos tratamentos.

Medicamento	Posologia diária	Preço unitário	Quantidade anual por paciente*	Custo anual por paciente
<b>Cenário base</b>				
Darunavir 600 mg	2 comprimidos	R\$ 5,82	730	R\$ 4.248,60
Ritonavir 100 mg	2 comprimidos	R\$ 1,01	730	R\$ 737,30
<i>Custo total anual por paciente</i>				<i>R\$ 4.985,90</i>
<b>Cenário alternativo</b>				
Darunavir 800 mg	1 comprimido	R\$ 7,91	365	R\$ 2.887,15
Ritonavir 100 mg	1 comprimido	R\$ 1,01	365	R\$ 368,65
<i>Custo total anual por paciente</i>				<i>R\$ 3.255,80</i>

\*Calculado multiplicando-se o número de comprimidos diários por 365.

## 4.8 Eficácia

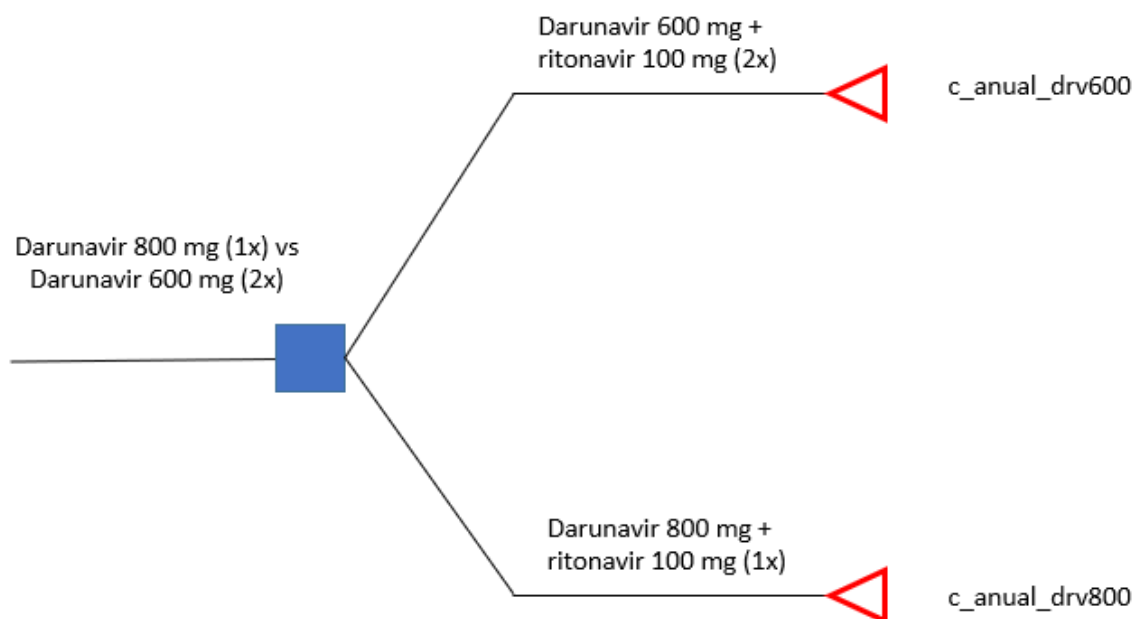
A partir das evidências apresentadas no Parecer Técnico-Científico (anexo 1), considerou-se que a eficácia e segurança na comparação entre darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) são similares, ao ser demonstrada a não inferioridade da dose de 800 mg (4). Por esses motivos foi conduzida uma análise de custo-minimização.

## 4.9 Pressupostos

Eventos adversos aos tratamentos foram desconsiderados na análise assim como custos de acompanhamento. Além disso, não foram considerados os custos de outros medicamentos, antirretrovirais ou não, que possam estar sendo utilizados pelos pacientes, a depender das suas necessidades individuais. Entretanto, entende-se que tal situação ocorre de maneira balanceada entre ambos os grupos. Portanto, não haveria diferença neste ponto.

## 4.10 Modelo econômico

Foi construída uma árvore de decisão simples, já que não há diferença de posologia entre as idades e pesos para o comprimido de 800 mg de darunavir. A figura 1 ilustra a árvore.



**Figura 1** - Esquema de árvore de decisão da análise de custo-minimização.

## 5. RESULTADOS

A análise de custo minimização encontrou resultados de custo anual para as alternativas de R\$ 4.985,90, referente ao darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg, e de R\$ 3.255,80 para o darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg. Assim, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 1.730,10. A tabela a seguir mostra esse resultado.

**Tabela 2.** Custos anuais e economia do darunavir 800 mg comparado ao darunavir 600 mg.

Estratégia terapêutica	Custo anual por paciente	Custo Incremental por paciente
Darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg (2x/dia)	R\$ 4.985,90	0
Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (1x/dia)	R\$ 3.255,80	- R\$ 1.730,10

## 6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Técnica Nº 191/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS, sobre solicitação de incorporação do medicamento darunavir 800mg. 2022.
4. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS. 2011 Apr 24;25(7):929-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95. PMID: 21346512.



## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Análise de Impacto Orçamentário

**Darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir**

Janeiro de 2023

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pessoas vivendo com HIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário sobre a incorporação do darunavir 800 mg, em substituição à apresentação de 600 mg do mesmo medicamento, para o tratamento de PVHIV em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V). A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, tendo como comparador o darunavir 600 mg.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

#### 4.2 Horizonte temporal

Para esta análise, foi considerado um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

#### 4.3 Preço proposto para incorporação

Até o momento, a única aquisição federal do medicamento darunavir 800 mg ocorreu em 2020 e foi realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/Ministério da Saúde) por meio do Contrato nº 329/2020 com a Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, por inexigibilidade de licitação nº 46/2020. O preço da aquisição foi de R\$ 7,91 por comprimido.

#### 4.4 Custos de tratamento

O custo do tratamento foi calculado considerando-se os custos diretos relacionados aos medicamentos que compõem o tratamento e suas respectivas posologias (tabela 1). Os preços unitários dos medicamentos foram aqueles informados pela CGAHV/DCCI/SVS/MS na Nota Técnica Nº 191/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS (2) e referem-se aos preços da última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde (2).

**Tabela 1.** Custo dos tratamentos.

Medicamento	Posologia diária	Preço unitário	Quantidade anual por paciente*	Custo anual por paciente
<b>Cenário base</b>				
Darunavir 600 mg	2 comprimidos	R\$ 5,82	730	R\$ 4.248,60
Ritonavir 100 mg	2 comprimidos	R\$ 1,01	730	R\$ 737,30
<i>Custo total anual por paciente</i>				<i>R\$ 4.985,90</i>
<b>Cenário alternativo</b>				
Darunavir 800 mg	1 comprimido	R\$ 7,91	365	R\$ 2.887,15
Ritonavir 100 mg	1 comprimido	R\$ 1,01	365	R\$ 368,65
<i>Custo total anual por paciente</i>				<i>R\$ 3.255,80</i>

\*Calculado multiplicando-se o número de comprimidos diários por 365.

## 4.5 População

Em setembro de 2022 existiam 40.425 PVHIV em uso de darunavir 600 mg que necessitavam trocar para darunavir 800 mg (dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – SICLOM, fornecidos pelo Ministério da Saúde). Este quantitativo foi utilizado para estimar o percentual de PVHIV elegíveis ao uso do darunavir 800 mg no horizonte temporal de 5 anos, considerando-se o número total de PVHIV e o número de PVHIV em TARV no mesmo período.

A estimativa do número de PVHIV e PVHIV em TARV foi realizada por projeção linear a partir dos dados divulgados pelo MS para os últimos 5 anos (tabela 2). Os resultados são apresentados na tabela 3.

**Tabela 2.** Total de PVHIV e total de PVHIV em TARV no Brasil entre 2017 e 2021.

Parâmetro	2017	2018	2019	2020	2021	Fonte
Total de PVHIV	866.000	900.000	920.000	936.000	960.000	Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2021/MS (3)
Total de PVHIV em TARV	548.084	593.891	634.484	665.941	700.240	Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2021/MS (3)

PVHIV, pessoas vivendo com HIV; TARV: terapia antirretroviral; MS, Ministério da Saúde.

**Tabela 3.** Estimativa do total de PVHIV e total de PVHIV em TARV no Brasil para o período de 2022 a 2027.

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026	2027	Fonte*
Total de PVHIV	983.600	1.006.000	1.028.400	1.050.800	1.073.200	1.095.600	Calculado
Total de PVHIV em TARV	740.420	777.718	815.015	852.312	889.610	926.907	Calculado

\*Calculado por projeção linear a partir dos dados da tabela 1. PVHIV, pessoas vivendo com HIV; TARV: terapia antirretroviral.

De acordo com as projeções realizadas, o total de PVHIV em TARV no Brasil em 2022 seria igual a 740.420. Considerando que no mesmo ano, 40.425 PVHIV necessitavam trocar a apresentação de darunavir 600 mg para 800 mg por comprimido, a proporção de PVHIV em TARV no Brasil com indicação da nova apresentação seria de 5,5% (40.425/740.420). Assumindo-se que esta proporção será constante nos próximos 5 anos, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis ao medicamento no período. Os resultados são apresentados na tabela 4.

**Tabela 4.** Estimativa da população elegível ao darunavir 800 mg no período de 2023 a 2027.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de PVHIV em TARV	777.718	815.015	852.312	889.610	926.907
Proporção de indicação de uso de darunavir 800 mg	5,5%	5,5%	5,5%	5,5%	5,5%
Número de pacientes em uso de darunavir 800 mg	42.461	44.498	46.534	48.570	50.607

PVHIV, pessoas vivendo com HIV; TARV: terapia antirretroviral.

Cabe ressaltar que esta análise considera exclusivamente a população com indicação de uso do darunavir 800 mg. Pacientes que mantêm indicação de tratamento com o darunavir 600 mg não foram considerados, já que não geram impacto orçamentário incremental.

## 4.6 Market share

Tendo em vista que, de acordo com o Informe nº 26/2022 do sistema de gerenciamento logístico dos medicamentos antirretrovirais (SICLOM) (4), todas as substituições do darunavir 600 mg pelo darunavir 800 mg devem estar efetuadas em 2023, assumiu-se um *market share* de 100% já a partir do ano de 2023 para os pacientes com indicação de uso do darunavir 800 mg.

## 5. RESULTADOS

Considerando-se o número estimado de pacientes em uso de darunavir 800 mg em um horizonte temporal de 5 anos, o gasto necessário para a compra do medicamento no mesmo período seria de R\$ 671.753.458,35 (tabela 5).

**Tabela 5.** Gasto total estimado para a compra do medicamento darunavir 800 mg em um horizonte temporal de 5 anos.

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes em uso de darunavir 800 mg	42.461	44.498	46.534	48.570	50.607
Gasto anual para a compra de darunavir 800 mg*	R\$ 122.592.256,39	R\$ 128.471.474,03	R\$ 134.350.691,67	R\$ 140.229.909,31	R\$ 146.109.126,95
<b>Gasto total em 5 anos</b>					<b>R\$ 671.753.458,35</b>

\*Calculado como o produto do número de pacientes elegíveis no ano e o gasto necessário para aquisição de um tratamento anual de darunavir, ou seja, R\$ 2.887,15 (tabela 1).

A tabela 6 apresenta os resultados da AIO. Estimou-se que o uso do darunavir 800 mg, em substituição à apresentação de 600 mg, resultará em uma economia total de R\$ 402.542.527,51 em 5 anos.

**Tabela 6.** Impacto orçamentário incremental da incorporação do darunavir 800 mg comparado a darunavir 600 mg, no tratamento de PVHIV em TARV no SUS.

Ano	Impacto orçamentário darunavir 600 mg	Impacto orçamentário com darunavir 800 mg	Impacto orçamentário incremental
<b>2023</b>	R\$ 211.707.992,70	R\$ 138.245.629,20	-R\$ 73.462.363,50
<b>2024</b>	R\$ 221.860.977,91	R\$ 144.875.543,41	-R\$ 76.985.434,50
<b>2025</b>	R\$ 232.013.963,11	R\$ 151.505.457,61	-R\$ 80.508.505,50
<b>2026</b>	R\$ 242.166.948,32	R\$ 158.135.371,81	-R\$ 84.031.576,50
<b>2027</b>	R\$ 252.319.933,52	R\$ 164.765.286,02	-R\$ 87.554.647,50
<b>Total em 5 anos</b>	<b>1.160.069.815,56</b>	<b>757.527.288,05</b>	<b>-R\$ 402.542.527,51</b>

## 6. LIMITAÇÕES

Esta AIO baseia-se em um modelo determinístico que inclui apenas os custos diretos relacionados aos medicamentos. Não foram considerados outros custos como, por exemplo, aqueles relacionados à logística de abastecimento. Estes são difíceis de serem estimados e se espera que não impactem de maneira significativa. A população elegível foi estimada utilizando-se projeção linear a partir de dados históricos o que, não necessariamente, reflete a variação real que ocorrerá no horizonte de 5 anos.

No entanto, a presente análise foi realizada em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde e as limitações acima apontadas são inerentes às AIO. Dada a natureza da incorporação e as características do cenário referência e alternativos comparados, acredita-se que a metodologia e os parâmetros utilizados sejam adequados ao escopo deste relatório.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada AIO sobre a incorporação do darunavir 800 mg. O cenário referência consistiu no uso de darunavir 600 mg associado a ritonavir 100 mg administrados 2 vezes ao dia enquanto o cenário alternativo considerou o uso do darunavir 800 mg associado a ritonavir 100 mg administrados apenas 1 vez ao dia. A população alvo foi estimada a partir de dados epidemiológicos e de demanda aferida. A análise incluiu apenas os custos diretos relacionados aos medicamentos. Considerou-se um *market share* 100% já a partir de janeiro de 2023. Como resultado, estimou-se que a substituição do darunavir 600 mg pelo darunavir 800 mg resultará em uma economia total de R\$ 413.065.730,46 em um horizonte temporal de 5 anos (2023 a 2027).

## 8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.: il. – (Série A: Normas e manuais técnicos)
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Técnica Nº 191/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS, sobre solicitação de incorporação do medicamento darunavir 800mg. 2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Relatório de monitoramento clínico do HIV 2021 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 153 p.: il. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio\\_monitoramento\\_clinico\\_hiv\\_2021.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_monitoramento_clinico_hiv_2021.pdf)
4. Sistema de Gerenciamento Logístico dos Medicamentos (SICLOM). Ministério da Saúde. Informe nº 26/2022: Complementação ao Informe nº 21/22, de 21/7/22, sobre o processo de migração de DRV 600mg para 800mg – 12/08/2022. Disponível em: <http://azt.aids.gov.br/>



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**