



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI
Programa de Pós-graduação em Propriedade
Intelectual e Inovação

SUZANA DE LIMA RODRIGUES DE DEUS

**A INFORMAÇÃO PATENTÁRIA COMO FERRAMENTA COM VISTAS A
SUBSIDIAR AS DECISÕES PARA A INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UMA ANÁLISE A PARTIR DAS
PERSPECTIVAS DA CONITEC**

**Rio de Janeiro
2017**

D486 i Deus, Suzana de Lima Rodrigues de.

A informação patentária como ferramenta com vistas a subsidiar as decisões para a incorporação de novas tecnologias em saúde: uma análise a partir das perspectivas da CONITEC. / Suzana de Lima Rodrigues de Deus -- 2017.

121 f. Fig. Grafts. Tabs.

Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) – Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2017.

Orientadora: Profa. Dra. Luciene Ferreira Gaspar Amaral

1. Propriedade intelectual – Saúde 2. Propriedade intelectual – Indústria farmacêutica. 3. Novas tecnologias – Incorporação. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Amaral, Luciene Ferreira Gaspar. III. Título.

CDU: 347.771:615

SUZANA DE LIMA RODRIGUES DE DEUS

**A INFORMAÇÃO PATENTÁRIA COMO FERRAMENTA COM VISTAS A
SUBSIDIAR AS DECISÕES PARA A INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UMA ANÁLISE A PARTIR DAS
PERSPECTIVAS DA CONITEC**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento – Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI na Área de Concentração de Propriedade Intelectual e Desenvolvimento tecnológico, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Orientadora: Luciene Ferreira Gaspar Amaral

**Rio de Janeiro
2017**

SUZANA DE LIMA RODRIGUES DE DEUS

**A INFORMAÇÃO PATENTÁRIA COMO FERRAMENTA COM VISTAS A
SUBSIDIAR AS DECISÕES PARA A INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UMA ANÁLISE A PARTIR DAS
PERSPECTIVAS DA CONITEC**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento – Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI na Área de Concentração de Propriedade Intelectual e Desenvolvimento tecnológico, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciene Ferreira Gaspar Amaral

**Rio de Janeiro
2017**

**A INFORMAÇÃO PATENTÁRIA COMO FERRAMENTA COM VISTAS A
SUBSIDIAR AS DECISÕES PARA A INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UMA ANÁLISE A PARTIR DAS
PERSPECTIVAS DA CONITEC**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento – Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI na Área de Concentração de Propriedade Intelectual e Desenvolvimento tecnológico, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Aprovada em ___/___/_____

Dr.^a Luciene Ferreira Gaspar Amaral
Especialista Sênior em Propriedade Intelectual
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Dr.^a Rita Pinheiro-Machado
Especialista Sênior em Propriedade Intelectual
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Dr.^a Renata Curi Hauegen
Coordenadora de Negócios e Contratos em Tecnologia da Saúde no
CDTS/FIOCRUZ

**Rio de Janeiro
2017**

Deus, meu pai e protetor.

Minha amada família por estar ao meu lado em
todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me abençoar diariamente.

Aos meus amados pais, Francisco e Elizete, e ao meu irmão Renan, por me apoiarem em todos os momentos da minha vida e, sobretudo, por acreditarem em mim.

À Prof^a Luciene Amaral que tanto me ensinou nesta jornada e me encorajou a persistir o meu sonho. Muito obrigada pelo apoio, paciência e carinho. Devo à você a conclusão desta dissertação.

Aos membros da banca examinadora, por todas as colaborações e orientações.

“A sabedoria dos homens é proporcional não à sua experiência, mas à sua capacidade de adquirir experiência. ”

George Bernard Shaw



Deus, Suzana de Lima Rodrigues de. “A informação patentária como ferramenta com vistas a subsidiar as decisões para a incorporação de novas tecnologias na saúde: uma análise a partir das perspectivas da CONITEC”.

RESUMO

Nas últimas décadas, os gastos crescentes no setor da saúde vêm preocupando diversos países, em especial aqueles cuja atenção à saúde é garantida pelo setor público, como é o caso do Brasil. A grande pressão pela incorporação de tecnologias, cada vez mais caras, além de impactar no orçamento dos países, produz restrição ao acesso dos serviços de saúde, visto que não é possível garantir todas as intervenções a todos. Diante desta situação, técnicas para a racionalização dos gastos, tais como as análises econômicas em saúde, são utilizadas na tentativa de maximizar a saúde, mas resguardando a viabilidade financeira dos sistemas públicos de saúde. Desta forma, torna-se cada vez mais importante avaliar e entender como se dá o processo de incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde público nacional. Assim, a presente dissertação pretende investigar o processo de novas incorporações atualmente vigente, com foco na utilização das informações de patente consideradas neste contexto e se há uma padronização estabelecida para este processo, promovendo, assim, a transparência.

PALAVRAS-CHAVE: Inovação, Propriedade Intelectual, Indústria Farmacêutica, Incorporação de novas tecnologias.

Deus, Suzana de Lima Rodrigues de. The patent information as a tool in the process of new technology incorporation in Brazilian public health system: an analysis based on CONITEC's perspective.

ABSTRACT

In recent decades, the rising costs in health sector have been worrying a wide range of countries, particularly those whose health care is guaranteed by the public sector, as Brazil. The big pressure for the incorporation of increasingly expensive technologies, and impact on the budget of countries, produces restriction on access to health services, as it is not possible to guarantee all interventions to all. In this situation, techniques for rationalization of expenditures, such as the economic analysis in health, are used in an attempt to maximize health, but safeguarding the financial sustainability of public health systems. Thus, it becomes extremely important to evaluate and understand how is the process of new technology incorporation in Brazilian public health system. Based on this perspective, this thesis intends to investigate the case of technology incorporation, and, also, the impact patent information has in the process and check if there is a process standardization to this end in order to assure transparency.

KEYWORDS: Innovation, Intellectual Property, Pharmaceutical Industry, New Technology Incorporation.

Deus, Suzana de Lima Rodrigues de. La información sobre patentes como herramienta en el proceso de incorporación de nueva tecnología en el sistema de salud pública en Brazil: un análisis basado en la perspectiva de CONITEC.

RESUMEN

En las últimas décadas, los crecientes costos en el sector de la salud han sido preocupantes en muchos países, en particular aquellos cuya asistencia sanitaria está asegurada por el sector público, como em Brasil. La gran presión para la incorporación de tecnologías cada vez más caros, y el impacto sobre el presupuesto de los países produce restricción del acceso a los servicios de salud, ya que no es posible asegurar todas las intervenciones a todas las personas. En esta situación, las técnicas de racionalización del gasto, tales como el análisis económico de la salud, se utilizan en un intento de maximizar la salud, pero salvaguardando la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud pública. Por lo tanto, es extremadamente importante evaluar y comprender cómo es el proceso de incorporación de nuevas tecnologías en el sistema nacional de salud pública. Por consiguiente, esta tesis se propone investigar el caso de la incorporación de nuevas tecnologías, y el impacto de la información sobre patentes en esta área, y se hay una estandarización de processos, promovendo así la transparencia.

PALABRAS-CLAVES: Innovación, Propiedad Intelectual, Industria Farmacéutica, Incorporación de nuevas tecnologías.

Deus, Suzana de Lima Rodrigues de. "L'information en matière de brevets en tant qu'outil de subvention des décisions pour l'incorporation des nouvelles technologies dans la santé: une analyse des perspectives du CONITEC".

RÉSUMÉ

Au cours des dernières décennies, la hausse des coûts dans le secteur de la santé inquiète un large éventail de pays, en particulier ceux dont les soins de santé sont garantis par le secteur public, comme le Brésil. La grande pression pour l'incorporation de technologies de plus en plus coûteuses et l'impact sur le budget des pays, produit des restrictions sur l'accès aux services de santé, car il n'est pas possible de garantir toutes les interventions à tous. Dans cette situation, les techniques de rationalisation des dépenses, telles que l'analyse économique en santé, servent à maximiser la santé, mais à préserver la viabilité financière des systèmes de santé publique. Ainsi, il devient extrêmement important d'évaluer et de comprendre comment est le processus d'incorporation de nouvelles technologies dans le système de santé publique brésilien. Selon cette perspective, cet article vise à étudier le cas de l'incorporation de la technologie et, également, l'impact des informations sur les brevets dans le processus et vérifier s'il existe une normalisation des processus à cette fin afin d'assurer la transparence.

MOTS CLÉS: l'innovation technologique, Propriété Intellectuelle, l'industrie pharmaceutique, l'incorporation de nouvelles technologies.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)	31
1.1. O SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO BRASIL – CONTEXTO HISTÓRICO E ATUALIDADE	33
1.1.1 Conitec: O Atual Processo De Análise De Tecnologias	37
1.1.2 Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas.....	41
2. ANÁLISE DE DADOS	44
2.1 DOS DADOS EXTRAÍDOS DA CONITEC.....	44
3. ESTUDO DE CASO: MEDICAMENTO TRUVADA	54
4. CONCLUSÃO	66
5. REFERÊNCIAS	68
6. ANEXOS	72
ANEXO 1	72
ANEXO 2	75

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 – Deliberações na fase CITEC	36
Figura 2 – Evolução dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica entre 2000 e 2014	43

GRÁFICOS

Gráfico 1 – Linha temporal dos marcos regulatórios de incorporação tecnológica de medicamentos no Brasil, 2006 a 2015	34
Gráfico 2 – Cenário das decisões de incorporações de novas tecnologias entre 2011 e 2015	45
Gráfico 3 – Publicações das decisões de incorporações de novas tecnologias ao longo dos anos	46
Gráfico 4 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2012 ...	48
Gráfico 5 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2013 ...	49
Gráfico 6 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2014 ...	50
Gráfico 7 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2015 – até a data de corte.	51

QUADROS

Quadro 1 – As principais mudanças na transição da CITEC para CONITEC	34
Quadro 2 – Requisitos legais para solicitação de incorporação ou alteração de tecnologias em saúde	38
Quadro 3 – Fluxo de incorporação de novas tecnologias	41
Quadro 4 – Classificação dos PCDTs	42
Quadro 5 – Indicações do medicamento Truvada	55
Quadro 6 – Quadro reivindicatório 1	58
Quadro 7 – Quadro reivindicatório 2	58
Quadro 8 – Documentos usados na análise de mérito	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dossiês submetidos – Tipo de tecnologia por origem	44
Tabela 2 – Informações de patente encontradas – ano 2012	48
Tabela 3 – Informações de patente encontradas – ano 2014	50
Tabela 4 – Informações de patente encontradas – ano 2015	51
Tabela 5 – Propostas da requerente no recurso apresentado em 24/03/2017	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIA	Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CP	Consulta Pública
DDAHV	Departamento de doenças sexualmente transmissíveis, Aids e Hepatites Virais
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DOU	Diário Oficial da União
EPO	Escritório Europeu de Patentes
FDA	<i>Food and drug administration</i>
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HSB	Homens que fazem sexo com homens
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LPI	Lei da Propriedade Industrial
MHT	Monitoramento do horizonte tecnológico
MS	Ministério da Saúde
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PI	Propriedade Industrial
PNCTS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PrEP	Profilaxia pré-exposição
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SE	Secretaria Executiva
SUS	Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os gastos crescentes no setor da saúde vêm preocupando diversos países, em especial aqueles cuja atenção à saúde é garantida pelo setor público. A grande pressão pela incorporação de tecnologias cada vez mais caras, além de impactar no orçamento dos países, produz restrição ao acesso dos serviços de saúde, visto que não é possível garantir todas as intervenções a todos. Diante desta situação, técnicas para a racionalização dos gastos, tais como as análises econômicas em saúde, são utilizadas na tentativa de maximizar a saúde, mas resguardando a viabilidade financeira dos sistemas públicos de saúde (SANTOS, 2010).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), baseado na Lei 8.080/90, tem por objetivo garantir a universalidade e a integralidade à saúde, possibilitando maior acesso da população às redes de atenção. No entanto, constata-se que os recursos existentes nem sempre são utilizados da forma mais efetiva e equitativa para que este objetivo seja atingido. Dessa forma, para a garantia do princípio da integralidade a incorporação de novas tecnologias deve ser realizada no sentido de privilegiar a incorporação daquelas que forem eficazes e seguras, cujos danos ou riscos não superem os seus benefícios e que, beneficiando a todos os que delas necessitem, não causem prejuízo para o atendimento de outros segmentos da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

É de conhecimento geral que antes da década de 80 a normatização da saúde, enquanto direito social, já era objeto de reflexão entre as agências e governos. No entanto, no Brasil, é a partir do final da década de 80 que as discussões sobre o tema começam a ganhar legitimidade (PIETROBON, 2008). Um marco regulatório para a saúde no Brasil foi a Constituição Federal de 1988 que determinou no artigo 196 ser dever do Estado garantir saúde à toda população brasileira. Assim, o Sistema Único de Saúde foi criado com base nas leis federais 8.080 e 8.142, ambas de 1990¹. A primeira lei estabelece os detalhes de funcionamento do referido sistema, bem como seu escopo de atuação. Em contrapartida, a segunda lei, de 28 de dezembro de 1990, foi promulgada,

¹ A criação do SUS possibilitou que 60 milhões de pessoas, até então ignoradas pelo Estado, passassem a ter acesso a cuidados médicos, medicamentos e afins (Sobrinho, 2002, p.7).

imprimindo ao SUS uma das suas características mais marcantes, o controle social, isto é, a participação da população na gestão do serviço do sistema de saúde.

A Constituição Federal de 1988 determina que “o Sistema Único de Saúde será financiado, nos termos do art. 195, com recursos do orçamento da seguridade social, da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, além de outras fontes”. Ora, essa questão é altamente relevante já que quando se fala em financiamento do SUS, a cobrança recai totalmente sobre a União, como se esta esfera fosse detentora de toda a responsabilidade do SUS o que, conforme acabamos de ver, com base nos arcabouços legais, não é verdade, uma vez que o SUS é baseado na descentralização administrativa.

A Constituição Federal de 1988 e a construção do SUS, com suas particularidades próprias de um sistema universal, foram avanços significativos na jurisdição da saúde no Brasil, afinal é de extrema importância alinhar o sistema de saúde de um país com suas políticas de desenvolvimento industrial e econômicas.

A concepção de saúde na Constituição Federal não está restrita apenas a oferta de serviços e dispositivos médicos, uma vez que estes isoladamente não são suficientes para garantir a saúde da população. De fato, no artigo 196 da Constituição de 1988, está claramente previsto que o direito à saúde é garantido “*mediante políticas sociais e econômicas... e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços*” para a promoção, proteção e recuperação da saúde. Isso aponta para um claro entendimento de que a saúde está inserida em um contexto multidimensional, ou seja, tem vários determinantes que, por sua vez, devem ser estudados e contemplados através de políticas públicas que vão além do escopo da garantia através de serviços e dispositivos médicos (PIETROBON, 2008)

A questão do direito à saúde é dicotômica, já que cada indivíduo, por lei, tem direito à saúde e, por outro lado, as políticas públicas de saúde, que também fazem parte das iniciativas do SUS, abrangem uma parcela coletiva da população. Não incluir determinado medicamento em política pública de acesso, por qualquer motivo, não implica no seu não fornecimento a um indivíduo que venha a precisar do mesmo para a garantia de sua saúde. De acordo com Sen (1984), estes

direitos são denominados “meta-direitos”², ou seja, direitos à implementação, pelo Estado, de políticas públicas globais que visem à melhoria da saúde da população, e não direitos individuais à determinada medida ou bem específicos, como um determinado tratamento ou medicamento. Neste contexto, nos vemos diante de um complexo tema, a judicialização da saúde que, por sua vez, tem crescido cada vez mais devido à escassez de recursos destinados para a saúde. Este assunto será discutido ao longo desse trabalho já que o seu principal foco está relacionado às incorporações de novas tecnologias pela CONITEC no âmbito do SUS.

Conforme dito acima, os recursos do SUS são escassos e os gastos com a saúde só aumentam. Muitas variáveis contribuem para a elevação dos gastos em saúde, como: o aumento da esperança de vida e o conseqüente envelhecimento da população; o avanço técnico e científico possibilitou melhora dos meios diagnósticos e terapêuticos, porém com elevação dos custos com cuidado; a medicalização da sociedade; a diminuição do nível de tolerância das pessoas em relação à doença; o aumento do número de médicos; o aumento dos preços dos bens e serviços oferecidos; o aumento do número de procedimentos realizados; fatores de mercado e surgimento de novos bens; fatores psicossociais; fatores ligados à seguridade social e a gratuidade da assistência à saúde; fatores epidemiológicos; e, fatores de regulamentação e culturais (ZUCCHI *et al.*, 2000).

Tantos são os determinantes que influenciam no sistema de saúde e, conseqüentemente, na tomada de decisão sobre a escolha de como alocar os recursos disponíveis. Independente de governo ou momento político, tal decisão certamente não é fácil, pois significa estabelecer limites para o bem mais importante da vida, a saúde.

Conforme dito acima, o processo de incorporação de novas tecnologias em saúde, no Brasil, é uma prerrogativa do SUS e, por sua vez, tem passado por mudanças relevantes nos últimos anos. Alguns esforços têm sido realizados neste sentido, dentre eles, a aprovação da Lei nº 10.973, conhecida como Lei da Inovação Tecnológica (2004), a criação da Avaliação de Tecnologias em Saúde

² Os direitos meta-diretos, ou coletivos em sentido amplo, podem ser entendidos como o gênero, do qual fazem parte os direitos difusos, os coletivos em sentido estrito e os individuais homogêneos, conforme previsão na Lei 8.078/1990, artigo 81, parágrafo único, incisos I, II e III.

(ATS), que engloba um conjunto de métodos de pesquisa usado para verificar se uma determinada tecnologia da saúde como um medicamento, um dispositivo, prótese, um novo tipo de cirurgia, um exame diagnóstico mais avançado ou a implementação de um novo modelo de unidade assistencial é segura, eficaz e economicamente atrativa em comparação aos tratamentos existentes; a publicação da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, em 2010; a criação da Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), através da portaria 152 em 2006, hoje denominada Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada em 2011, através da Lei 12.401/2011. A criação da CONITEC representa um marco no processo de incorporação de novas tecnologias, pois é consenso que o processo está mais robusto e alinhado com as referências dos países desenvolvidos. Tal cenário será detalhado nos capítulos seguintes deste trabalho.

O problema enfrentado pelo setor da saúde está na essência do pensamento econômico, ou seja, as necessidades humanas são infinitas ou ilimitadas, entretanto os recursos da sociedade são escassos. Diante dessa situação, técnicas para a racionalização dos gastos, como a avaliação econômica em saúde, são utilizadas na tentativa de satisfazer a saúde, sem desconsiderar a viabilidade financeira dos sistemas públicos de saúde. O princípio da racionalização pressupõe aqui uma racionalidade limitada, ou seja, sujeita ao estado da arte do conhecimento dos benefícios e custos dos tratamentos em saúde (SANTOS, 2010).

Paralelamente a esse contexto, há outro ator que exerce influência na trajetória do processo de incorporação de novas tecnologias em saúde, a judicialização da saúde, que representa uma alternativa, por parte da sociedade, para o acesso aos medicamentos por meio do Sistema Único de Saúde. Não é possível refletir e analisar o tema proposto por este trabalho, de forma robusta, sem considerar o movimento da judicialização da saúde e suas consequências.

Para iniciar a abordagem do tema da judicialização da saúde é importante citar Delduque e Oliveira (2009), que afirmam que a conquista do direito à saúde não terminou com sua inscrição na Constituição Federal de 1988. Acrescentam que “[...] os tijolos assentados até agora na sua construção, embora tenham representado um enorme avanço, não foram suficientes para levantar a morada desse direito para todos”. De fato, o direito preconizado na

Constituição não está consolidado, 29 anos após a promulgação da lei que o institucionalizou. A evidência que corrobora este argumento é o crescente movimento da judicialização da saúde, que consiste na busca do sistema judiciário, como a última opção, para obtenção de determinado fármaco e/ou tratamento que, por algum motivo, não pode ser oferecido pelo SUS. Essa busca pode ser feita por um indivíduo ou grupo de indivíduos.

Cada vez mais estudos estão abordando a questão da judicialização da saúde como tema central e recorrente. O termo 'judicialização da saúde' foi determinado por Tate e Vallinder (1995)³. De acordo com Machado, 2008:

Tate, ao descrever as condições necessárias para a existência da judicialização, afirma que este não é um fenômeno isolado dos interesses econômicos que estruturam o sistema político. O autor está atento para o fato de que a expansão da política de direitos pode ser mais apropriadamente definida conforme o sucesso de certos grupos de interesse em alcançar seus objetivos fora do processo majoritário de decisão política. Determinados grupos têm descoberto a cada dia o potencial dos tribunais atenderem às suas reivindicações correlacionando-as a direitos formalmente garantidos pela Constituição. Este aspecto pode ser uma das principais forças que têm levado a ampliação do Poder Judiciário no campo da saúde no Brasil.

A judicialização da saúde é um fenômeno que pode prejudicar a execução de políticas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, uma vez que o cumprimento de determinações judiciais para fornecimento de medicamentos, insumos e serviços de saúde acarreta gastos elevados e não programados (MACHADO, 2010). Em contrapartida, o que o autor não leva em consideração, no que diz respeito aos pleitos de medicamentos, é que autorizar a aquisição de um determinado medicamento pode ser, em muitos casos, a única saída para o tratamento de uma doença e aumento da longevidade com melhora substancial da qualidade de vida do paciente. Em muitos casos, a judicialização visa medicamentos que ainda não tem registro na Anvisa e, portanto, não têm seus preços regulados. Esse fato agrava ainda mais, tanto as condições de risco à saúde quanto de gastos excessivos. Dessa forma, é preciso levar em consideração cada caso, analisando com o máximo de informações disponíveis, pois, de fato, a liberação para compras de medicamentos, não previstos pelo SUS, pode influenciar negativamente na

³ Tate e Vallinder publicaram o trabalho intitulado *The Global Expansion of Judicial Power*, no qual defendem a tese de que judicialização envolve essencialmente tomar algo sob a forma do processo jurídico.

alocação orçamentária dos gastos públicos, mas, por outro lado, pode ser a única alternativa para o tratamento de um indivíduo ou grupo deles.

É válido mencionar que o cidadão, na maioria dos casos, desconhece, por diversos motivos, a dinâmica da incorporação de medicamentos pelo SUS e sua disponibilização para a sociedade. Logo, ao efetivar a solicitação de determinado medicamento ao Poder Judiciário em última instância e ter seu pedido indeferido, o mesmo aumenta sua falta de credibilidade no sistema público de saúde, além de sentir-se abandonado pelo Estado. Por estar lidando com vidas, é necessária muita cautela ao lidar com tais casos, para que não se impacte demasiadamente o orçamento público e nem favoreça a ausência do tratamento adequado para algum paciente que esteja precisando e não tenha condições próprias de arcar com o gasto (MACHADO, 2010).

No contexto brasileiro, de acordo com Pepe *et al.* (2010), esta demanda, iniciada na década de noventa, com pedidos de medicamentos antirretrovirais para o HIV/AIDS (do inglês, Síndrome da imunodeficiência adquirida), teve importante papel como estruturação de uma via alternativa para o cidadão ter acesso a medicamentos por meio do SUS. Neste ponto, é importante ressaltar que a questão do acesso é amplamente discutida, e tem, por sua vez, relação direta com o movimento da judicialização, sendo considerada, pela autora deste estudo, como uma das causas da judicialização, haja vista que as pessoas recorrem ao poder judiciário para ter acesso aos medicamentos necessários à sua saúde.

Desta forma, a judicialização na saúde, pode ser analisada por diversos ângulos, um deles, considerado um dos mais controversos refere-se ao fornecimento de medicamentos não registrados na ANVISA, o que configura risco à saúde do paciente, haja vista que, é no momento da análise do dossiê inicial de registro, que a referida Agência avalia os dados de eficácia, qualidade e segurança de um medicamento. Logo, se o Estado fornece, por decisão judicial, medicamentos sem registro sanitário vigente há um problema grave de segurança do paciente, abrindo precedentes para casos futuros. É sabido que o Estado não é obrigado a fornecer medicamentos nessas condições. Entretanto, existem excepcionalidades como, por exemplo, medicamentos em fase experimental (aqueles em fase de testes, sem comprovação científica de segurança e eficácia) e, ainda, medicamentos com segurança e eficácia

comprovadas, através de testes concluídos, mas sem registro sanitário concedido pela ANVISA. Assim, existem, dentro de cada exemplo desses, condições que, se atendidas, podem ser suficientes para que o Estado decida pelo fornecimento de determinado medicamento, ainda que em caráter absolutamente excepcional (NUNES, 2014).

Pepe *et al* (2010) mencionam que:

...o deferimento absoluto dos pedidos judiciais pode aprofundar as iniquidades de acesso no sistema público de saúde, infringindo princípios do SUS, uma vez que favorece aqueles que têm maior possibilidade de veicular sua demanda judicialmente, em detrimento dos que não possuem acesso à justiça; igualmente apontam para o possível comprometimento do princípio da integralidade, uma vez que ações de cunho individual não são estendidas aos demais portadores da mesma condição patológica que poderiam se beneficiar do objeto da demanda.

É consenso que a prescrição médica é um dos principais embasamentos técnicos que suporta o pedido judicial e essa característica gera muita discussão, já que vários estudos apontam que a maior parte das prescrições medicamentosas são de origem de serviços do SUS, em sua maioria de hospitais universitários. Neste contexto, Pepe *et al* (2010) apontam que este fato parece ser indicativo de que a pressão para incorporação nas listas oficiais pode ter origem nesses centros de excelência, que fazem uso mais intenso de novas tecnologias e realizam estudos clínicos como parte da rotina de trabalho. No entanto, e complementarmente à ideia dos autores, é importante considerar que na realidade brasileira temos poucos centros de referência com produtos farmacêuticos inovadores, se compararmos com o resto do mundo. Assim, poderíamos considerar essas prescrições, de fato, um indicativo para pressionar a incorporação de determinada tecnologia em saúde? Para realizar essa afirmação, os autores deveriam analisar empiricamente para que se possa ter embasamento no assunto, haja vista a sensibilidade do tema.

Se, para os autores citados acima, a judicialização na saúde representa um impacto negativo no sistema público de saúde, há uma corrente que defende o pensamento contrário. Segundo Fleury (2012):

A judicialização da saúde no Brasil foi vista até agora como uma interferência indevida sobre a capacidade de planejamento e ação do Executivo e também como uma ameaça à ação dos gestores locais, fruto

do hiperativismo da procuradoria. No entanto, creio que esta fase está sendo superada e defendo que a judicialização é, hoje, a maior aliada do SUS.

Tal visão apoia-se na prerrogativa de defesa do interesse público na saúde, através da verificação de iniciativas voltadas para garantir a tutela coletiva do direito à saúde, bem como ampliação de medidas para a criação de defensorias públicas nos serviços de saúde voltadas a esta finalidade.

Um estudo publicado em 2016, realizado por Ramos *et al.*, entrevistou profissionais de saúde de dois hospitais estaduais do Rio de Janeiro com o objetivo de descrever os conteúdos das representações sociais do acesso, a partir da judicialização, para esses profissionais, isto é, analisar o processo de judicialização da saúde no âmbito do SUS para gestores, reguladores e profissionais de saúde. Segundo os autores,

“Esse tipo de acesso ainda é elitizado, mas, aos poucos, todos estão exercendo mais a sua cidadania não se deixando ficar à mercê dos favores, da questão paternalista e assistencialista do Estado”.

“A assistência farmacêutica chega a receber decisões para fornecer medicamentos fora do escopo do Ministério e eu já vi um caso de uma mulher brasileira que morava no Canadá que deixou filho e marido lá e voltou para o Brasil para fazer o tratamento no Rio de Janeiro, usando um medicamento fora do escopo lá e aqui, porque sabia que tinha chances muito grandes de conseguir aqui o medicamento pela justiça”.

“Primeiro, o atendimento é de uma pessoa só, dificilmente uma ordem beneficia o coletivo. Segundo, passa na frente de outros que estão aguardando pelo mesmo recurso numa fila, é o direito individual prevalecendo sobre o coletivo”.

“Mas para quem está na ponta entre ver uma pessoa morrendo, a gente encaminha mesmo para o judiciário e fortalece um processo que a gente é contra, a gente acaba fortalecendo”.

Os trechos acima são, em sua maioria, relatos de médicos. Os demais trechos do artigo também seguem na mesma linha de raciocínio, o que aponta uma visão predominantemente negativa da judicialização da saúde enfatizando as limitações do SUS. Assim, Ramos *et al* (2016) concluem que:

Para o grupo estudado, num contexto macropolítico, o processo de judicialização, parece colocar em risco os pressupostos do SUS, na medida

em que as ações, em sua maioria, não beneficiam o coletivo, bem como não respeitam as diretrizes do sistema, tendendo a promover descaracterização do SUS com conseqüente prejuízo à cobertura universal à saúde no país.

O conceito da judicialização na saúde rende, por si só, uma dissertação dedicada, haja vista a complexidade e desdobramentos do tema. Para este trabalho, no entanto, considerou-se uma breve contextualização do assunto, uma vez que, como dito anteriormente, não é possível abordar a incorporação de novos medicamentos ao sistema de saúde sem considerar o fenômeno atual da judicialização.

Verifica-se, por todo o contexto atual, que ainda há muito que se discutir e estudar acerca do tema em questão. De fato, é preciso que se entenda o fenômeno da judicialização sob pena de que este movimento não represente um dano ao maior bem público construído, que é o SUS.

Com base nesse contexto, esta dissertação estuda o processo de incorporação de novas tecnologias em saúde no SUS, atualmente de responsabilidade da CONITEC, avaliando, detalhadamente, como a comissão realiza esta análise, verificando se a informação patentária é levada em consideração no processo e como a CONITEC entende a importância da utilização das informações contidas nos documentos de patentes para compor os pareceres que subsidiam as decisões dos gestores na área de saúde. Ainda, é considerado um estudo de caso a fim de fomentar a discussão sobre o tema em pauta.

DA ESTRUTURA DO TRABALHO

No que tange à estrutura da dissertação, é apresentado na introdução a contextualização do SUS, no âmbito da Constituição Federal de 1988, e da sua ligação com a incorporação de novas tecnologias, através da interface com a CITEC e CONITEC, passando pela esfera da judicialização na saúde.

O capítulo dois abordará os objetivos que norteiam o presente trabalho e suas justificativas.

Na sequência, no capítulo três será apresentada a metodologia empregada para a realização deste estudo, bem como o detalhamento da obtenção de todos os dados desta dissertação.

No capítulo quatro, será realizada uma abordagem de conceito de avaliações de tecnologias em saúde e uma análise de como esta área de conhecimento vem sendo desenvolvida a partir da perspectiva da CONITEC.

Em seguida, o capítulo cinco versa sobre o processo atual de incorporação de novas tecnologias, partindo da contextualização histórica, as iniciativas institucionais e seus desdobramentos.

No capítulo seis, serão apresentados e discutidos os resultados encontrados com vistas a apresentar o real panorama das informações utilizadas na elaboração do parecer de subsídio à incorporação de novas tecnologias e se há, de fato, relevância nas informações contidas nos documentos de patentes para o processo de recomendação ou não de uma determinada tecnologia. Adicionalmente, será apresentado, neste capítulo, o estudo de caso escolhido a fim de fomentar a discussão do tema abordado nesta dissertação.

OBJETIVOS

- **GERAL**

Mapear as informações dos relatórios da recomendação da CONITEC (2012- 2015) e verificar, à luz dos respectivos documentos de patentes, as informações relevantes a serem consideradas no processo decisório da CONITEC, no âmbito da incorporação de novas tecnologias relacionadas a medicamentos e verificar, por meio do estudo de caso apresentado, se as informações contidas em documentos de patentes são consideradas na tomada de decisão das incorporações de novas tecnologias em saúde.

- **ESPECÍFICOS**

- a) Avaliar, desde a criação da CONITEC, o histórico detalhado das novas tecnologias incorporadas, e das não incorporadas;
- b) Analisar os relatórios de recomendação de incorporação emitidos pela CONITEC, desde a sua criação em 2012 até a data de corte deste trabalho, agosto de 2015, identificando os pontos considerados relevantes para a tomada de decisão;
- c) Analisar se a informação contida em documentos de patente é utilizada para a tomada de decisão das incorporações em saúde.
- d) Verificar, através do estudo de caso apresentado, como a informação patentária poderia subsidiar a decisão sobre incorporações de tecnologias em saúde no Brasil.

METODOLOGIA

Visando a dar suporte e fundamentação teórica ao estudo, a abordagem metodológica adotada pode ser classificada, quanto à sua abordagem, como qualitativa, uma vez que, tem como preocupação central o aprofundamento da compreensão da dinâmica da incorporação de novas tecnologias, em especial medicamentos, no Brasil. Para Minayo (2001), a pesquisa qualitativa trabalha com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes, o que corresponde a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis. Segundo Godoy (1995), os estudos denominados qualitativos têm como preocupação fundamental o estudo e a análise do mundo empírico em seu ambiente natural. Nessa abordagem valoriza-se o contato direto e prolongado do pesquisador com o ambiente e a situação que está sendo estudada.

O objetivo metodológico do presente estudo é de caráter exploratório, uma vez que se busca identificar, através da exploração de dados e entrevista, presencial, se determinados indicadores são considerados em um processo de tomada de decisão.

Para obtenção das informações, os procedimentos técnicos utilizados neste trabalho foram a pesquisa bibliográfica, ou seja, leitura de livros e artigos que abordam o tema, bem como na coleta de dados da base de dados da

CONITEC e de patentes e no estudo de caso escolhido para este trabalho. O outro procedimento técnico empregado foi a pesquisa de campo, realizada através de uma entrevista presencial à CONITEC.

- DA COLETA DE DADOS

- ✓ Dos medicamentos avaliados pela conitec

Para a realização deste trabalho foram considerados todos os relatórios de incorporações de novas tecnologias medicamentosas publicados pela CONITEC desde a sua criação em 2012 até 19 de agosto de 2015 (recorte temporal deste estudo), os quais foram avaliados individualmente extraindo-se as seguintes informações:

- 1) Droga em questão. Vale ressaltar que procedimentos e produtos para saúde não foram considerados para fins deste estudo;
- 2) Se a incorporação foi deferida ou indeferida;
- 3) Indicação terapêutica registrada junto à Anvisa;
- 4) Origem da tecnologia;
- 5) Demandante do pedido;
- 6) Condições publicadas pela CONITEC que justificam a tomada de decisão;
- 7) O número de contribuições que a consulta pública obteve;
- 8) Identificação dos contribuintes da consulta pública;

- 9) Se a informação de patente foi considerada no processo de tomada de decisão. Para esta verificação, foi realizada uma busca textual, em cada relatório. As palavras utilizadas nos relatórios foram “patente”, “patentes” e “informação de patente”.

A análise dos dados em questão, permitiu concluir o grau de relevância atribuído às informações contidas nos documentos de patente no processo de tomada de decisão da CONITEC, bem como sua relevância neste cenário.

Desde a sua criação em 2011 até 19 de agosto de 2015, a Comissão publicou 146 decisões, favoráveis ou não, sobre a incorporação de novas tecnologias (entremedicamentos, produtos para a saúde, suplementos alimentares e procedimentos), no âmbito do SUS⁴. Destas 146 decisões, 64 atestam a não incorporação de novas tecnologias, 73 recomendaram a recomendação de novas tecnologias, 1 ampliação de uso e 8 exclusões de pedido de incorporação de novas tecnologias. Todos estes dados foram extraídos, tecnologia por tecnologia, e compilados em um arquivo em excel, categorizados com base nas informações mais relevantes para esta análise.

Os medicamentos são maioria dentre os pedidos de incorporação e, para fins do presente estudo, somente estes serão considerados, isto é, procedimentos/produtos para a saúde e suplementos alimentares serão contabilizados entre as tecnologias, mas não farão parte da coleta e análise dos dados.

- DO ESTUDO DE CASO

Segundo Gil (2007):

Um estudo de caso pode ser caracterizado como um estudo de uma entidade bem definida como um programa, uma instituição, um sistema educativo, uma pessoa ou uma unidade social. Visa conhecer em profundidade o como e o porquê de uma determinada situação que se supõe ser única em muitos aspectos, procurando descobrir o que há nela de mais essencial e

⁴ Em contrapartida, a CITEC, em seis anos de funcionamento, aprovou a incorporação de 88 tecnologias

característico. O pesquisador não pretende intervir sobre o objeto a ser estudado, mas revelá-lo tal como ele o percebe.

Foi escolhido analisar um estudo de caso para este trabalho pois, através do mesmo, seria possível buscar contribuições a fim de melhor compreender o tema estudado. Desta forma, o estudo de caso apresentado nessa dissertação versa sobre o medicamento Truvada que consiste em uma associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob risco aumentado de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no SUS. Foi realizada a busca da situação patentária da tecnologia em questão, de forma a gerar um relatório, a fim de verificar se tais informações foram, de alguma forma, consideradas importantes no processo de incorporação dessa tecnologia e como tais informações podem ser relevantes nesse contexto.

✓ Da Identificação das patentes dos Medicamentos⁵

Considerando que as patentes têm validade territorial, ou seja, são documentos válidos apenas nos países em que foram depositadas e submetidas à análise de mérito nos respectivos escritórios de patentes, as metodologias utilizadas para resgatar essas informações variam de acordo com o país.

Dessa forma, na ausência de uma metodologia específica que atenda às necessidades de levantamento dos dados importantes para este tipo de estudo, cabe, no âmbito de cada trabalho a ser elaborado, a otimização de procedimentos para que se possa alcançar o objetivo inicialmente proposto.

✓ Da Pesquisa em bancos de dados e bases de patente

Os bancos e bases de dados que compilam informações de patentes e artigos científicos serão utilizados com intuito de identificar os documentos de patente e as informações necessárias para cumprir os objetivos deste trabalho.

⁵ Amaral, LFG - A metodologia vem sendo utilizada pela orientadora há alguns anos em seus estudos, acadêmicos e foi replicada de artigo em elaboração

Assim, a primeira etapa da busca, para este estudo de caso, foi realizada na versão eletrônica do *Orange Book* para que fosse possível ter acesso aos documentos de patentes referentes ao medicamento em estudo.

- 1) *Orange Book*⁶ - base de dados administrada pela Agência Americana dos Medicamentos e da Alimentação, FDA – *Food and Drugs Administration*⁷. Nos Estados Unidos, os documentos de patente são vinculados aos medicamentos e, os dados são armazenados nesta base de dados, facilitando, assim, a identificação. Entretanto, no Brasil, esse vínculo não está estabelecido. Apesar da base de dados em questão permitir buscas utilizando vários marcadores como palavras-chaves, para o presente estudo foi realizada pela Marca do medicamento, como dito anteriormente.

Uma vez que se tenha acesso aos números dos documentos de patentes americanos correspondentes ao medicamento em estudo, o próximo passo se dará a partir do acesso à base de dados *Espacenet*. Nessa base de dados, as informações foram obtidas a partir da busca realizada pelo número de publicação da patente americana para que se pudesse ter acesso às demais patentes e aos documentos listados na família de patentes, documentos estes, depositados nos demais países atrelados ao mesmo número de prioridade. Dessa forma, pretende-se encontrar o número de publicação do documento de patente depositado no Brasil.

- 2) *Espacenet*⁸ - base de dados administrada pelo Escritório Europeu de Patentes – EPO que disponibiliza informações a partir das buscas no Título e/ou Resumo utilizando palavras chaves; número e data da publicação da patente; número da prioridade ou número de depósito, além do nome do depositante ou inventor e as classificações relacionadas á tecnologia em questão. Em seguida, em uma terceira etapa, de posse do número de patente brasileira, foi necessário acessar a base de dados do INPI.

⁶ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> - Acesso em 14/02/2017.

⁷ http://registrarcorp.com/fda-registration?qclid=CjwKEAiA8JbEBRCz2szzhqr7H8SJAC6FjXXzBqDrOXoC3-7cEuok-42y8NFdi0Ow-ET6TY5Z8eT3xoCNP_w_wcB - Acesso em 14/02/2017.

⁸ https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP - Acesso em 14/02/2017.

- 3) INPI⁹ - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. De posse do número de patente brasileira, encontrada na base do Escritório Europeu, foi necessário acessar a base de dados do INPI que, por sua vez, permite acessar os dados bibliográficos, e os dados referentes ao andamento do processo administrativo, de cada um dos documentos de patentes brasileiros correspondentes aos pedidos levantados, referentes aos medicamentos de interesse identificados, bem como os documentos que compõem os autos do processo administrativo.

Por fim, foi identificado o pedido de patente PI0406760-6 como correspondente ao medicamento Truvada. Assim, a análise foi realizada a partir das informações obtidas para o pedido de patente encontrado na base de dados do INPI, que viabiliza o acesso à documentação do trâmite dos pedidos em andamento.

- DA ENTREVISTA

De acordo com Ribeiro (2008), a técnica da entrevista é definida como:

A técnica mais pertinente quando o pesquisador quer obter informações a respeito do seu objeto, que permitam conhecer sobre atitudes, sentimentos e valores subjacentes ao comportamento, o que significa que se pode ir além das descrições das ações, incorporando novas fontes para a interpretação dos resultados pelos próprios entrevistadores.

Para a realização deste trabalho, foi realizada uma entrevista presencial na sede da CONITEC, no Ministério da Saúde, em Brasília. A entrevista foi realizada com uma das gestoras da Comissão e foi de suma importância para subsidiar as informações e entendimento apresentados neste trabalho. O roteiro da entrevista encontra-se no Anexo 1, deste trabalho, bem como o termo de consentimento.

⁹ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login> - Acesso em 14/02/2017.

1. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

De acordo com Silva (2003), a ATS é um subsídio técnico para mecanismos de regulação do ciclo de vida das tecnologias, em suas diferentes fases, através de atividades como as de registro e as associadas ao financiamento de sua utilização. Não há como abordar a ATS sem considerar a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTS). Esta política foi concluída em 2004 e contemplou em sua redação a ATS como mecanismo para o aprimoramento do conhecimento do Estado junto ao processo de incorporação de novas tecnologias em saúde.

Segundo Banta (1993):

A avaliação tecnológica na área da saúde, como área de conhecimentos e práticas, teve início nos anos 70 nos Estados Unidos, vinculada às atividades do legislativo americano e a seguir se desenvolveu nos países da Europa Ocidental como parte da gestão dos sistemas de saúde, notadamente naqueles com sistemas de saúde públicos e de cobertura universal (Suécia, Holanda, Reino Unido).

No Brasil, há registros que as primeiras iniciativas tiveram início na década de 80. Entretanto, foi da década de 90 em diante que os recursos financeiros começaram a ser liberados para esta finalidade.

De acordo com Novaes & Elias (2013):

Em 2005, foi criada na Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), no seu Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), uma coordenação específica responsável pela implantação e disseminação das ações de ATS no SUS, tanto na produção de conhecimento quanto no uso da gestão em saúde. Em 2008, foi implantada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), com o objetivo de aproximar as instituições acadêmicas e os serviços de saúde, para produzir e sistematizar informações necessárias aos processos de tomada de decisão de incorporação de tecnologias no SUS no Ministério da Saúde e em secretarias estaduais e municipais de saúde.

Ainda de acordo com as autoras, “duas estratégias nortearam a política de implantação do uso dos resultados de estudos em ATS nos processos de gestão de tecnologias no SUS nesse período: a elaboração da Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS) e a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde (MS).

As avaliações de tecnologias em saúde envolvem uma análise de custo-efetividade incremental, isto é, a definição de um limiar que relaciona o custo monetário de uma determinada tecnologia *versus* o benefício em saúde proporcionado pela mesma. Esse é um conceito conhecido como eficiência alocativa, ou seja, onde se pode alocar os recursos financeiros de modo que estes tragam maior retorno em benefícios de saúde. Esse conceito vem sendo aprimorado, haja vista que foi identificada a necessidade de avaliar outros aspectos para a tomada de decisão. Atualmente, a análise multi-critério é apontada, por especialistas da área, como sendo uma análise mais holística e, portanto, mais sólida para nortear o processo decisório, pois considera aspectos sociais, psicológicos, entre outros, e não somente o econômico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Seguindo a ideia de constante aprimoramento, no campo de avaliação de tecnologias em saúde, nos últimos anos, a CONITEC incorporou em seu processo de análise mais uma etapa denominada Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)¹⁰. Segundo Nascimento (2016):

O MHT tem o objetivo de identificar tecnologias novas e emergentes e antecipar os impactos que elas possam causar no sistema de saúde, assim como disseminar informações que sejam relevantes para os tomadores de decisão. Nesse sentido, o MHT pode auxiliar o processo de incorporação, antecipando as demandas e a identificação das tecnológicas mais relevantes para o SUS.

Os alertas e informes¹¹, oriundos do MHT, encontram-se disponíveis ao público na página eletrônica da CONITEC.

¹⁰ O MHT teve início no Reino Unido na década de 80 e este modelo é referência mundial. No Brasil, as discussões sobre MHT começaram a acontecer no âmbito da REBRATS, em 2008.

¹¹ **Alertas** são relatos curtos e objetivos, que têm como objetivo sinalizar/alertar para uma determinada tecnologia nova e emergente.

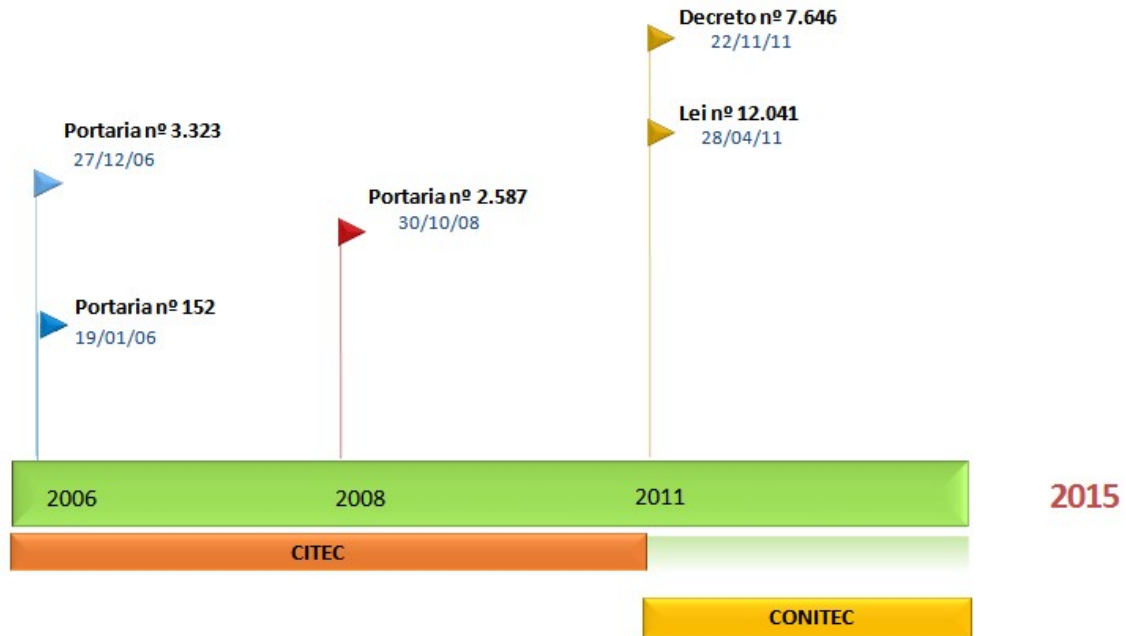
Informes são relatos que têm o objetivo de rastrear tecnologias novas e emergentes numa determinada área.

1.1. O SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO BRASIL – CONTEXTO HISTÓRICO E ATUALIDADE

O pleito sobre a incorporação de tecnologias no SUS foi regulamentado pela primeira vez, no Brasil, em 2006, através da portaria nº 152, de 19 de janeiro de 2006 e, posteriormente, pela portaria nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006. A portaria nº 152, além de estabelecer o fluxo para a incorporação de novas tecnologias, também normatizou a criação da CITEC – Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde. Em 30 de outubro de 2008, a portaria nº 2.587, transferiu a coordenação da CITEC para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, a SCTIE. Com o funcionamento da CITEC, verificou-se um importante avanço das atividades direcionadas à incorporação de tecnologias, principalmente devido à utilização dos princípios da Avaliação de Tecnologias em Saúde na apreciação dos processos (Ministério da Saúde, 2014). Posteriormente, a CITEC foi substituída pela CONITEC, criada através da Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

Todas as mudanças promulgadas pela Lei 12.401 foram regulamentadas pelo Decreto nº 7.646, de 22 de novembro de 2011. A CONITEC foi criada com a atribuição de assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos pelo Sistema Único, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (Ministério da Saúde, 2014). Com base no histórico apresentado, entende-se que a avaliação das novas tecnologias é um passo imprescindível para que se defina e estabeleça os possíveis benefícios e riscos iminentes advindos da inserção das mesmas na saúde da população. A linha temporal abaixo ilustra a sequência dos marcos regulatórios mais significativos da incorporação de medicamentos no Brasil.

Gráfico 1 – Linha temporal dos marcos regulatórios de incorporação tecnológica de medicamentos no Brasil, 2006 a 2015.



Fonte: Elaborado pela autora

Cabe destacar, que as principais mudanças relacionadas à transição da CITEC para a CONITEC, foram relacionadas ao *modus operandi* do processo de análise de incorporação de uma nova tecnologia. O quadro 1 abaixo ilustra as mudanças mais significativas dessa transição:

Quadro 1 – As principais mudanças na transição da CITEC para CONITEC

Atividade	CITEC	CONITEC
Composição do Colegiado	5 titulares e 5 suplentes (ANVISA; ANS; SAS; SVS; SCTIE)	13 titulares e 2 suplentes (SCTIE/MS; SE/MS; SESAI/MS; SAS/MS; SVS/MS; SGEP/MS; SGTES/MS; ANS; ANVISA; CNS; CONASS; CONASEMS; CFM)
Documentos exigidos	Não havia exigência de documentos para protocolar processos na CITEC.	Número e validade do registro na ANVISA; evidência científica, estudo de viabilidade econômica, etc.

Atividade	CITEC	CONITEC
Realização de consulta pública	Não havia obrigatoriedade	Obrigatoriedade em todas as matérias em avaliação
Prazo máximo de análise de processos e recomendação da Comissão	Não havia prazo	O prazo máximo para a avaliação não deverá ser superior a 180 dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida prorrogação por 90 dias corridos.
Período para submissão de pedidos	Dois períodos por ano	Fluxo contínuo
Realização de audiência pública para decisão final sobre o mérito	Não havia a realização de audiência pública sobre as matérias avaliadas	O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do MS pode solicitar a realização de audiência pública sobre temas em avaliação, caso julgue necessário.
Prazo para efetivar a oferta ao SUS	Não havia prazo	As áreas técnicas do MS têm prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS.

Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

Dessa forma, como visto no quadro 1, na gestão da CITEC não havia prazo estipulado para a avaliação de tecnologia e seu parecer, com isso, 50% das 351 propostas recebidas pela agência nunca foram avaliadas (FONTE).

De acordo com um estudo feito pela INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, das 351 propostas submetidas à CITEC, em todo seu período de vigência, apenas 88 (25%) foram incorporadas ao SUS, 65 foram negadas e sete foram consideradas fora do escopo do SUS ou fora da competência de avaliação da CITEC. E conforme ilustra a figura 1 a seguir, 50% não haviam sido analisadas.

Figura 1 – Deliberações na fase CITEC

Decisões da CITEC	Decisões (em nºs)	Decisões (em %)
Tecnologias incorporadas	88	25
Tecnologias não incorporadas	65	19
Propostas consideradas fora do escopo da CITEC	7	2
Propostas de exclusão de tecnologias não aceitas	2	1
Tecnologias excluídas do elenco do SUS	8	2
Tecnologias arquivadas a pedido da empresa	4	1
Propostas não analisadas	177	50
Total	351	100

Fonte: Interfarma, 2015.

Para os demandantes que não tiveram seus processos avaliados, mas que ainda tinham interesse – pois algumas empresas acabavam arquivando os seus processos por conta da demora em obter retorno por parte da CITEC – esses, tiveram que submeter novamente as suas propostas, mas desta vez, para a análise da CONITEC que passou a substituir a CITEC após a regulamentação da Lei nº 12.401/2011 (INTERFARMA, 2015).

Além das mudanças de procedimento inseridas neste processo de transição (CITEC-CONITEC), foram incluídos como requisitos obrigatórios para análise das tecnologias pela CONITEC, a apresentação pelos demandantes de alguns estudos, como a revisão sistemática das evidências de eficácia e segurança, os estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário (FONTE).

Observa-se, com isso, que com a institucionalização da CONITEC, a incorporação de novas tecnologias em saúde ampliou os horizontes de análise técnica, promoveu transparência ao processo, além de alinhar todos os prazos administrativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Atualmente, com total transparência, é possível acompanhar no sítio eletrônico da CONITEC, as consultas públicas em andamento, bem como as decisões de incorporação, por ordem cronológica ou alfabética. Tais decisões são publicadas em forma de relatório de recomendação da CONITEC que possui, por sua vez, embasamento técnico e científico robusto.

A CONITEC está dividida em Secretaria Executiva (SE) - assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS e pelo Plenário, um fórum responsável pelas recomendações, que consiste em um comitê composto por um membro de cada Secretaria do MS, que se reúnem uma vez ao

mês impreterivelmente. O calendário das reuniões de todo o ano é liberado em janeiro de modo que todas as Secretarias estejam presentes, através de seus representantes.

Em suma, os objetivos principais da iniciativa da CONITEC são:

- ✓ Disponibilizar à sociedade tecnologias comprovadamente eficazes, efetivas, eficientes e seguras;
- ✓ Dar agilidade e transparência aos processos de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias no Sistema Único de Saúde;
- ✓ Aperfeiçoar a análise dos processos de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias no Sistema Único de Saúde;
- ✓ Contribuir para o uso racional de tecnologias pelos usuários do SUS.

1.1.1 CONITEC: O ATUAL PROCESSO DE ANÁLISE DE TECNOLOGIAS

Qualquer pessoa ou instituição pode solicitar a análise da CONITEC, com vistas à incorporação, alteração ou exclusão de uma nova tecnologia. Para isso, a solicitação deve cumprir os requisitos legais regulados pelo Art. 15 do Decreto 7.646/2011. O Quadro 2 a seguir, atualizado em janeiro de 2017, lista os requerimentos necessários para os pedidos de incorporação e alteração de tecnologias:

Quadro 2 – Requisitos legais para solicitação de incorporação ou alteração de tecnologias em saúde

Instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração de tecnologias em saúde
ofício
documentação do proponente
formulário
documento principal
estudos científicos
artigos em língua estrangeira

Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

No sítio eletrônico da CONITEC, encontram-se disponíveis as orientações detalhadas de como devem ser apresentados cada um dos itens acima. Dentre estes, é importante destacar o item IV, documento principal, onde, segundo as diretrizes da CONITEC deve estar contido sete documentos, sendo 3 extremamente críticos para a continuidade do processo, são eles: revisão sistemática, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. Esses documentos são críticos, pois devem ser apresentados considerando a perspectiva do SUS, caso contrário, não apresentarão a robustez necessária para a avaliação a ser feita pela CONITEC, e por isso, caso esteja fora dos parâmetros predeterminados, a Comissão devolve a documentação pedindo que seja reapresentada dentro do modelo adequado.

O prazo de análise, por parte da CONITEC, é de 180 dias, a partir da data do protocolo inicial, prorrogáveis por mais 90, caso necessário. Neste período está incluído o tempo da consulta pública obrigatória e as etapas de análise da solicitação.

Uma vez submetido o protocolo, o documento é encaminhado para uma área, dentro da CONITEC, responsável pela análise documental em si, isto é, se todos os requerimentos do *checklist* estiverem, de fato, presentes no documento da proposta. Essa etapa é denominada avaliação de conformidade e é realizada individualmente por duas pessoas que, por sua vez, não sabem

uma da outra. Assim, se algum documento estiver faltando, o documento retorna para o solicitante. Em contrapartida, se for apresentado tudo o que é requerido, o documento segue para a segunda análise do processo, a avaliação crítica.

A etapa de avaliação crítica é o momento no qual a análise detalhada daquela tecnologia é realizada, levando em consideração todas as suas variáveis e informações disponíveis pelas mais diversas fontes confiáveis de informação.

Uma vez concluída a análise, a Secretaria Executiva da CONITEC emite o relatório de recomendação que será discutido na próxima reunião do Plenário que avalia o relatório e aprova que o mesmo siga para consulta pública ou retorne para a secretaria executiva, caso haja algum ponto a ser amadurecido. Neste último caso, o relatório, após revisão, retorna para outra reunião do Plenário.

Considerando que o texto do relatório de recomendação foi aprovado pelo Plenário, este segue para consulta pública (CP), que, por sua vez, tem o prazo padrão de 20 dias, podendo ser modificado para 10 dias em casos considerados excepcionais. Durante o período de consulta pública, o relatório fica disponível no portal da CONITEC e todos os atores da sociedade podem contribuir através de formulários específicos. É importante mencionar que a Comissão disponibiliza o formulário técnico-científico e também uma versão deste mesmo formulário em linguagem mais acessível e sem jargões técnicos para que a sociedade, pacientes e familiares, possam contribuir igualmente. Ademais, tem havido, recentemente, um movimento de conscientização para que a população sinta-se à vontade para contribuir nas CPs que julgarem pertinente e os resultados desse incentivo podem ser comprovados na prática. De acordo com Petramale *et al.* (2015):

Em alguns casos, as considerações do público, recebidas durante as consultas públicas, influenciaram a recomendação final da comissão: rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B; gefitinibe e erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático mutação EGFR; ambrisentana e bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) na falha primária, secundária ou contraindicação da sildenafil; novos biológicos para a artrite reumatóide, entre outros.

Dessa forma, quando o prazo de contribuição termina, os *resultados* são compilados e analisados internamente a fim de assegurar ou não a sua incorporação ao relatório de recomendação. É válido destacar que a análise continua sendo realizada por dois técnicos de forma individual e confidencial. Um ponto observado, durante a visita à CONITEC e entrevista com a representante da Comissão é que o manejo das contribuições, atualmente, não obedece uma padronização. Este ponto foi questionado pela autora, se existe intenção de formalizar um padrão a ser seguido por todo o corpo técnico neste processo e a resposta da Comissão foi que esta iniciativa já está em pauta para ser trabalhada no futuro. A padronização desta etapa é fundamental para garantir que a análise de todas as contribuições está sendo realizada de maneira igual e sem viés.

Ao finalizar o relatório, que pode refutar ou ratificar o primeiro já enviado ao Plenário, a Secretaria Executiva da CONITEC envia para aquele a versão final do relatório de recomendação, que pode ser acatado ou não. Ao final, o documento é enviado para a aprovação final do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos que, por sua vez, toma a decisão final sobre a incorporação ou não de determinada tecnologia.

É extremamente relevante destacar que o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos sempre, isto é, em todos os relatórios de recomendação publicados até esta data, acatou a decisão recomendada pela CONITEC o que mostra a autonomia e confiabilidade, por parte do MS, relacionada ao trabalho realizado pela Comissão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o marco regulatório estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

Os relatórios finais das decisões da CONITEC podem direcionar as tomadas de decisões por outras esferas do SUS, bem como do judiciário, que pode empregar tais dados como forma de embasamento nos processos judiciais de solicitação de acesso às novas tecnologias em saúde.

O fluxo utilizado atualmente para avaliação e incorporação de uma nova tecnologia no SUS, por parte da CONITEC está descrito abaixo

Quadro 3 – Fluxo de incorporação de novas tecnologias



Fonte: <http://conitec.gov.br/>

1.1.2 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) são documentos oficiais do Ministério da Saúde que padronizam a prática clínica para uma determinada doença, estabelecendo parâmetros para fins de diagnósticos, tratamento mais adequado e o acompanhamento dos pacientes. Esses documentos devem ser atualizados de 2 em 2 anos ou quando a incorporação de alguma tecnologia altera o que já está preconizado. Atualmente, a atualização desses documentos está com atraso. Adicionalmente, os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas estão sendo atualizados a fim de serem harmonizados com os *templates*, ou seja, guias internacionais, uma vez que a CONITEC é membro de várias associações internacionais e há, de fato, uma considerável troca de *expertise*, além da tendência de harmonizar práticas e documentos. Os protocolos são classificados conforme quadro 4.

Quadro 4 – Classificação dos PCDTs

Classe 1 PCDT publicado que não demanda de incorporação ou inclui o que já está disponível (revisão e publicação imediatas)
Classe 2 PCDT com tecnologia existente na tabela do SUS, mas sem Protocolo
Classe 3 PCDT com incorporação tecnológica

Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

O primeiro PCDT publicado pelo Ministério da Saúde foi em 2000 contemplando posologia, contraindicações e indicações de uso. Contudo, apenas em 2002 houve a vinculação dos critérios previstos nos PCDT com a dispensação dos medicamentos no SUS, denominados medicamentos excepcionais, atualmente denominados medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF. Assim, no ano de 2002 foram publicados 22 PCDTs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Estudos mostram que, apesar dos primeiros PCDTs serem baseados nas informações da medicina baseada em evidências, não havia se estabelecido um racional sobre os parâmetros a serem considerados na sua elaboração. Ademais, os protocolos clínicos tinham como principal foco a dispensação de medicamentos excepcionais em detrimento do tratamento farmacológico da doença. A partir de 2009, com a publicação da portaria nº 375 regulamentou-se um referencial teórico para a elaboração dos PCDTs, com foco na doença. De acordo com um artigo do Ministério da Saúde (<http://portalms.saude.gov.br/>):

A partir da vigência dessa Portaria, tornou-se clara a metodologia de busca e avaliação da literatura, visando transparência no processo de seleção das informações e análise da evidência. Definiu-se que todos os PCDT devem conter em itens específicos, todos os fármacos preconizados, com respectivos esquemas de administração, tempo de tratamento, monitorização e benefícios esperados com o tratamento. Outra questão relevante reflete-se no processo de incorporação dos medicamentos no SUS, pois se tornou uma porta de entrada para sua análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS.

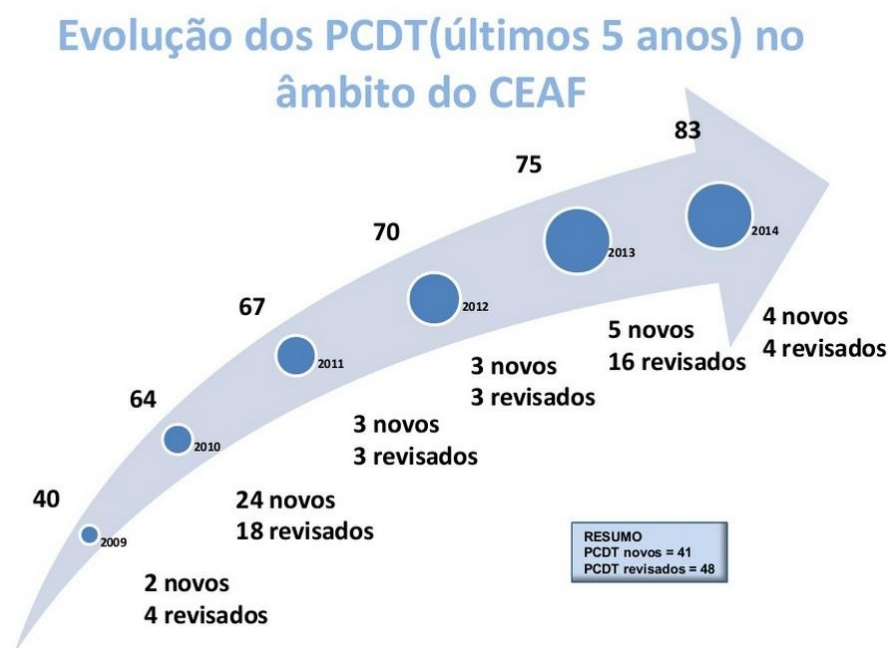
Ainda em 2009, foi publicada a Portaria nº 2981 que institucionaliza o processo de inclusão de novos medicamentos no CEAF somente após a publicação do PCDT de uma determinada doença, com o objetivo de promover

o uso racional de medicamentos. Corroborando essa iniciativa, em 2011, a Lei 8.080/1990, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, foi alterada, através da Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, a fim de endossar a importância dos PCDTs como documentos que estabelecem os medicamentos necessários nas diferentes fases evolutivas de uma doença ou agravo à saúde, definindo assim seu papel na inclusão de novas tecnologias no SUS.

Os PCDTs estão disponíveis para consulta da população nos sítios eletrônicos da CONITEC e do Ministério da Saúde.

Um levantamento feito pelo MS, entre maio de 2009 e setembro de 2014, mostrou a evolução dos PCDTs no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, representado na figura 2.

Figura 2 – Evolução dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica entre 2009 e 2014



Fonte: MS, 2014.

O CEAf é um método de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, que visa o acesso ao tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de patologias cujo encargo de compromisso está estabelecido em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde. O elenco destes medicamentos e a forma de repasse financeiro para aquisição estão definidos na Portaria GM/MS nº 1554/2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2. ANÁLISE DE DADOS

2.1 DOS DADOS EXTRAÍDOS DA CONITEC

Ao todo, desde a sua criação até o agosto de 2015, a CONITEC recebeu 428 submissões abrangendo medicamentos, produtos para a saúde, procedimentos médicos, suplementos alimentares, além de atualizações de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Deste total, 209 foram de demandas externas ao Ministério da Saúde e as outras 219 foram originadas a partir de três Secretarias do MS e da ANVISA (INTERFARMA, 2015). É importante ressaltar que uma mesma tecnologia pode ter sido submetida mais de uma vez à Agência, e os possíveis motivos para isso são: demandantes diferentes, indicações terapêuticas distintas, readequação de população-alvo ou ainda um segundo pedido de análise, em virtude do primeiro ter sido indeferido. A tabela abaixo mostra o total de dossiês submetidos por tipo de tecnologia e origem.

Tabela 1 – Dossiês submetidos – Tipo de tecnologia por origem

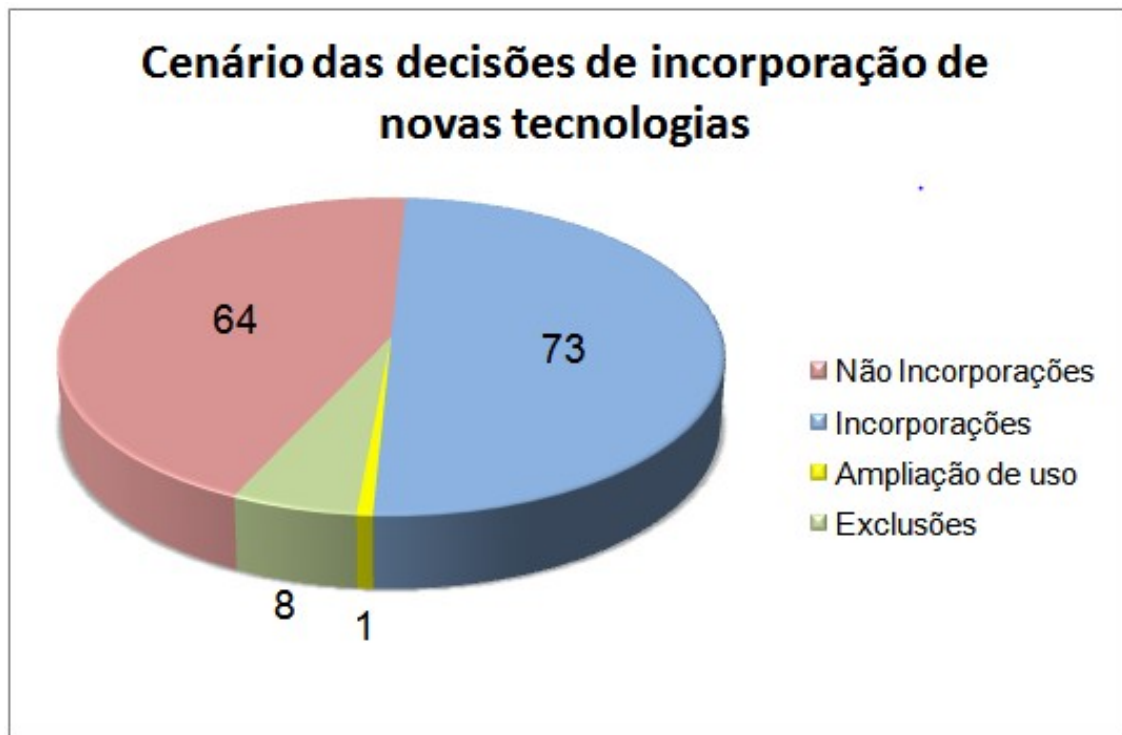
Tipo de Tecnologia	Total	% Total	Origem			
			Externa	% Externa	Interna	% Interna
Medicamentos	265	62%	149	71%	116	53%
Procedimentos	97	23%	18	9%	79	36%
Produtos	62	14%	39	19%	23	11%
PCDTs	4	1%	3	1%	1	0%
TOTAL	428	100%	209	100%	219	100%

Fonte: Interfarma, 2015.

Com base nos dados obtidos, algumas análises foram realizadas, como a exposta abaixo, que ilustra o cenário do que foi e do que não foi incorporado no período estudado. O dado abaixo revela um número sensível do aumento das incorporações em detrimento das não incorporações. O ponto principal não é quantificar meramente as incorporações, visto que, para uma tecnologia ser incorporada ao SUS, ela deve atender aos critérios já acima mencionados. No entanto, o dado principal que o gráfico abaixo mostra é o volume de análise das

solicitações de incorporação *versus* o período de tempo em que as mesmas aconteceram, refletindo, assim, um processo mais célere, se comparado com o desenvolvido pela CITEC, comissão anterior à CONITEC.

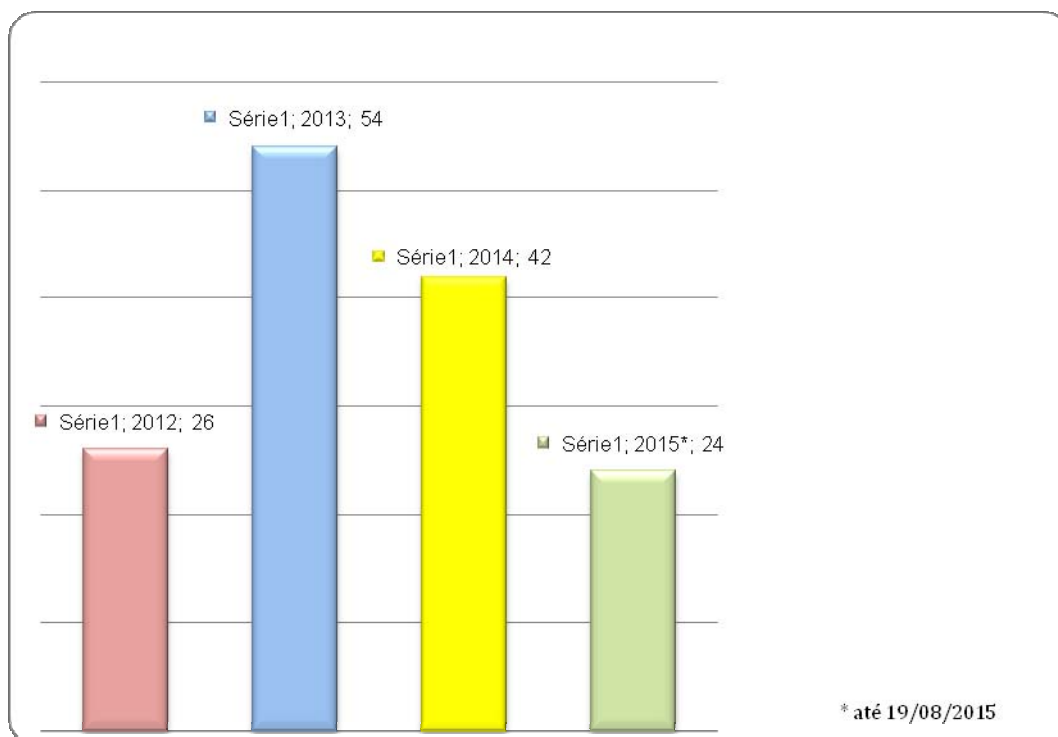
Gráfico 2 – Cenário das decisões de incorporações de novas tecnologias entre 2011 e 2015



Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

O gráfico 3, a seguir, apresenta a demanda das publicações sobre as decisões de incorporação ao longo dos anos de funcionamento da CONITEC.

Gráfico 3 – Publicações das decisões de incorporações de novas tecnologias ao longo dos anos



Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

Uma discussão recorrente sobre as decisões da CONITEC é referente ao maior nível de incorporações das demandas de origem interna em detrimento das externas. Segundo um estudo realizado pela Interfarma (2015), a taxa de incorporação para as demandas internas, de todos os tipos de tecnologia, foi de 94,2%. Por outro lado, a taxa de negativas para demandas externa foi de 83,9%. Considerando-se somente medicamentos a taxa de incorporação para as demandas internas foi de 91,5%. Já, a taxa de negativas para demandas externa foi de 79,0%.

As demandas internas por incorporação de medicamentos no SUS tiveram mais sucesso quando comparadas com as originadas externamente. Dos 80 medicamentos incorporados no SUS, 54 (67,5%) foram motivados pelo Ministério da Saúde. A parcela restante ficou dividida entre a indústria, com 18 incorporações (22,5%), associações de pacientes, com 6 (7,5%) e outros órgãos públicos, com apenas 2 (2,7%). Por outro lado, as negativas tiveram maior incidência quando a demanda foi da indústria, somando 69 (74,2%). O Ministério da Saúde ficou com 4,3% do que foi negado (INTERFARMA, 2015).

Os medicamentos mais incorporados pela CONITEC foram os indicados para tratamento de doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo. Em segundo lugar, ficaram medicamentos empregados para o tratamento de doenças infecciosas e parasitárias.

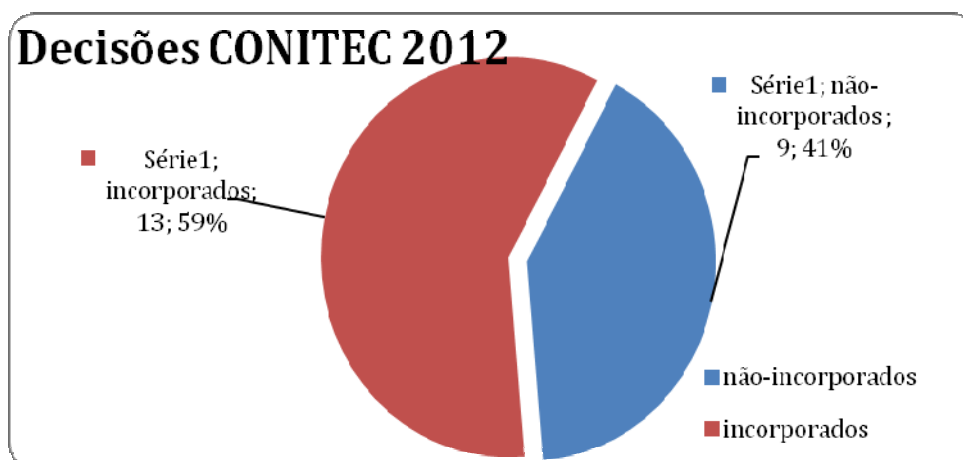
Outro fato importante é que mais da metade das tecnologias incorporadas possuem mais de dez anos de comercialização no mercado nacional. Ora, sabe-se que a missão da CONITEC é avaliar a incorporação de novas tecnologias no SUS, já que a nova tecnologia tende a agregar algum benefício terapêutico em detrimento das opções já disponíveis no mercado. Com base nesta premissa, como podemos agregar algum ganho no tratamento de uma determinada patologia se a tecnologia incorporada já está difundida e disponível no mercado há mais de uma década? Neste sentido, a resposta para este questionamento pode permear a iniciativa abordada no início deste estudo denominada monitoramento do horizonte tecnológico que, encontra-se em fase inicial, mas que em futuro próximo poderá fornecer dados mais robustos do que os já apresentados até o momento.

Como já descrito na metodologia, todos os relatórios de incorporações de novas tecnologias, publicados pela CONITEC, foram levados em consideração, a fim de analisar quais informações estão refletidas no documento.

No ano de 2012, primeiro ano de atuação da CONITEC, foram publicados 26 relatórios de recomendação. Como já mencionado, para fins deste estudo serão considerados apenas os relatórios de recomendação para a classe de medicamentos. Por este motivo, dos 26 relatórios publicados no ano de 2012, 22 serão considerados nesta análise

O gráfico 4 mostra o percentual dos tipos de decisões da CONITEC no ano de 2012. Pode-se observar que as decisões favoráveis à incorporação foram superiores às de não incorporação.

Gráfico 4 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2012



Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

É válido ressaltar que o objetivo do presente estudo é avaliar se alguma informação do sistema de patentes está sendo considerada na tomada de decisão realizada pela CONITEC e, caso afirmativo, qual é a importância dessa informação no processo decisório. Para o ano de 2012, das 22 decisões publicadas, apenas em 6 relatórios foram consideradas informações relacionadas a patente. Abaixo segue uma categorização dessas informações, presentes nesses relatórios:

Tabela 2 – Informações de patente encontradas – ano 2012

Informação de patente mencionada	Ocorrências
Data de expiração da patente	5
Nº da patente correspondente à outra molécula	1

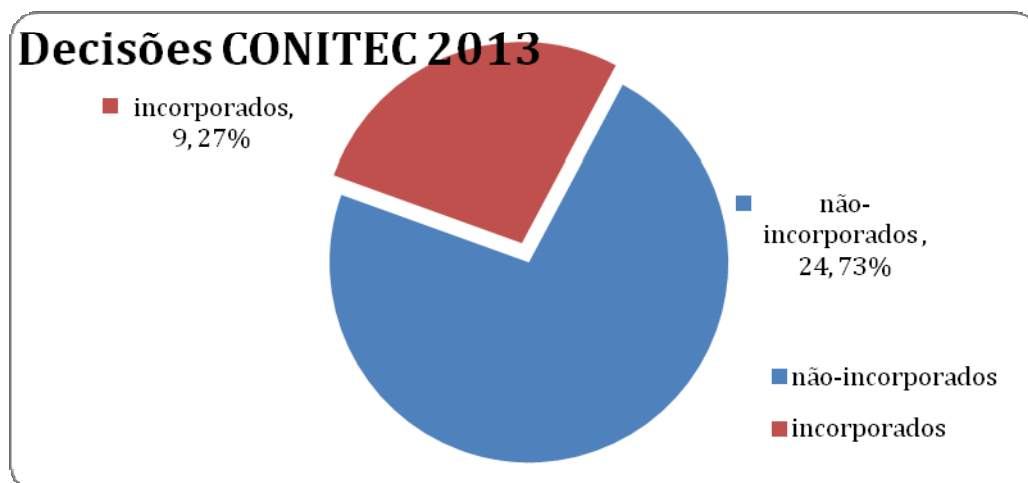
Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

As análises evidenciaram que, nos poucos relatórios que levam em consideração alguma informação de patente, apresentam apenas dados relacionados a data de expiração da patente da tecnologia em análise e ao número de patente de outras moléculas contidas no estado da técnica consideradas relevantes.

O gráfico 5 apresenta as análises da CONITEC para o ano de 2013 indicando que, neste ano, das 54 decisões publicadas, 33 foram relacionadas a

medicamentos. Apenas em dois relatórios foram consideradas alguma informação relacionada à patente. Neste caso, as duas evidências são referentes à data de expiração da patente da tecnologia em análise.

Gráfico 5 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2013

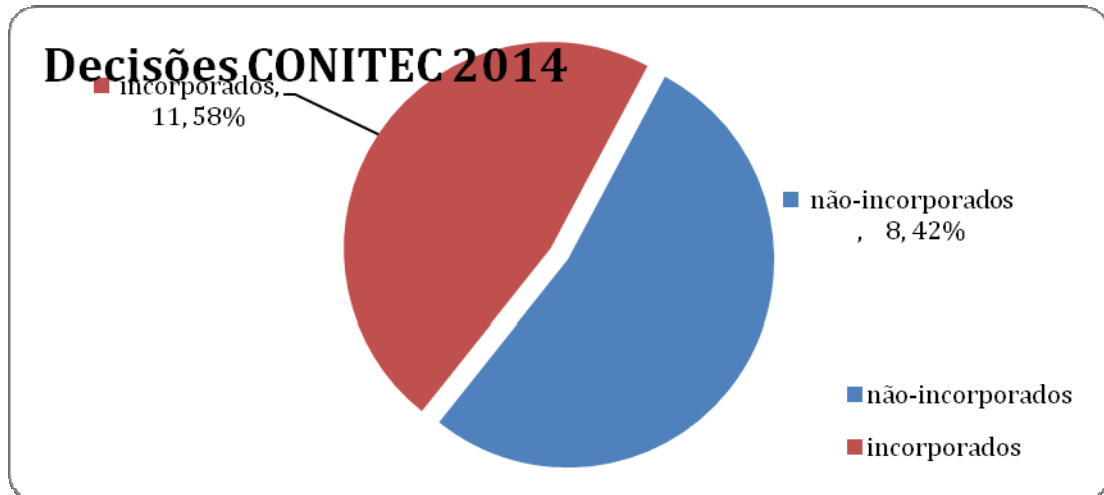


Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

É válido mencionar que, em 2013, também foram publicados 3 relatórios de exclusões de tecnologias, que não foram reportadas no gráfico por não fazerem parte do escopo deste trabalho.

Já no ano de 2014, foram publicados 43 relatórios de recomendação. Considerando apenas a tecnologia medicamento, 21 relatórios de recomendação foram publicados. Destes, um relatório é referente à exclusão de tecnologia e um referente à ampliação de uso de tecnologia já incorporada previamente. Sendo assim, 19 relatórios serão considerados nesta análise. Segue abaixo o gráfico 6, referente às análises da CONITEC para o ano de 2014:

Gráfico 6 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2014



Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

É importante mencionar que no ano de 2014, a classe de suplementos alimentares também passou a ser considerada no âmbito da análise de novas tecnologias, o que nos anos anteriores não havia acontecido. O que justifica o aumento do escopo das opções de tecnologias em saúde consideradas no processo de incorporação, sendo assim, um ponto positivo para o processo e para a população na questão do acesso.

Nos relatórios referentes ao ano de 2014, apenas dois consideraram alguma informação de patente. Abaixo segue a tabela 3 com uma categorização dessas informações presentes nesses relatórios:

Tabela 3 – Informações de patente encontradas – ano 2014

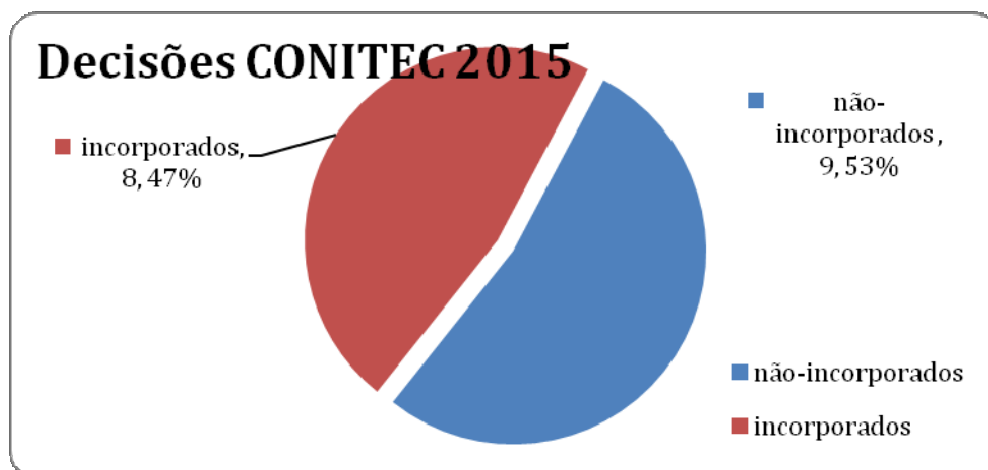
Informação de patente mencionada	Ocorrências
Data de expiração da patente	1
Confirmação de que a tecnologia em análise está sob patente	1

Fonte: Elaborado pela autora

No ano de 2015 até a data de corte, 28 relatórios foram publicados, sendo 17 destes, relatórios de recomendação referentes a medicamentos foram publicados. Neste período, um relatório recomendando manter uma tecnologia já incorporada e dois relatórios de exclusão foram publicados. Neste ano, uma

nova categoria de relatório foi inserida no escopo de análise da CONITEC, a aprovação de PCDT. Até o período de corte, agosto de 2015, 3 (três) relatórios deste tipo foram publicados. Segue abaixo o gráfico 7, referente às análises da CONITEC para o ano de 2015:

Gráfico 7 – Decisões de incorporações de novas tecnologias no ano de 2015 – até a data de corte.



Fonte: (<http://conitec.gov.br/>) Elaborado pela autora

Nos relatórios do ano de 2015, 4 mencionaram a informação oriunda dos documentos de patente. Segue abaixo os dados obtidos:

Tabela 4 – Informações de patente encontradas – ano 2015

Informação de patente mencionada	Ocorrências
Data de expiração da patente	5
Nº da patente correspondente à outra molécula	1
Expiração da patente relacionada ao baixo	1

Fonte: Elaborado pela autora

Após a análise de todos os relatórios emitidos pela CONITEC, desde a sua criação até a data de corte, resta clara a necessidade de padronização dos relatórios de recomendação. As evidências mostram que a comissão está aprimorando o processo com o passar dos anos, como já foi destacado previamente. No entanto, é de extrema importância que um padrão tente ser

seguido na emissão desses pareceres, com intuito de evitar confusão e má interpretação dos dados apresentados nesses documentos. Sabe-se que cada tecnologia tem sua especificidade, porém, ainda assim, a padronização do formato dos relatórios é um ponto a ser desenvolvido pela Comissão. Contudo, não é de fácil entendimento o motivo pelo qual a informação contida em documentos de patente é considerada somente em alguns documentos.

5.2 DA ENTREVISTA

No início de agosto de 2017, a autora foi até o Ministério da Saúde, em Brasília, para uma reunião presencial com um dos servidores mais antigos da CONITEC. O intuito dessa entrevista foi conhecer pessoalmente o processo da Comissão e obter esclarecimentos acerca de alguns pontos específicos. São eles:

- Monitoramento do horizonte tecnológico, já discutido anteriormente nesta dissertação;
- A participação da CONITEC no âmbito das associações internacionais;
- E, finalmente, o tema central deste trabalho, como a informação patentária é vista, do ponto de vista da secretaria executiva da comissão, no processo de incorporação de novas tecnologias em saúde.

Como já dito na metodologia deste trabalho, o roteiro da entrevista está disponível no Anexo 1.

A questão da informação de patente, ponto central deste estudo, foi bastante estressada durante a entrevista e, de fato, não há, atualmente, nenhuma base de dados, prestador de serviços ou iniciativa interna para que a situação patentária, da tecnologia analisada, seja considerada na elaboração do relatório de recomendação elaborado pela Comissão. Entretanto, verificou-se, durante a entrevista, que a mesma entende e afirma com veemência que tais dados são relevantes para a análise e que fazem falta no momento da tomada de decisão, especialmente no caso de medicamentos, classe foco deste estudo.

Contudo, consta no próximo planejamento de atividades, a ser aprovado pelo Secretário, a inclusão de um projeto que viabilize a inserção da análise da situação patentária durante a análise da CONITEC. De posse desse tipo de informação, a Comissão deve decidir o que incluir no relatório, uma vez que este é de domínio público.

Apesar do tema já estar incluído na pauta das próximas discussões da Comissão, o desafio, segundo a entrevistada, é aguardar o momento da tal reunião, para que a apresentação da pauta aconteça, visto que esta depende de alguns engajamentos políticos, tanto para acontecer quanto para liberar verba para novas iniciativas.

3. ESTUDO DE CASO: MEDICAMENTO TRUVADA

O estudo de caso escolhido para esta análise foi o do medicamento Truvada, cuja composição é entricitabina + fumarato de tenofovir, registrado pela empresa Gilead Sciences e é indicado para o tratamento do vírus HIV. A escolha de um medicamento para esta indicação terapêutica foi proposital em virtude de termos, no Brasil, uma política de acesso robusta para o tratamento desta patologia. Isto significa que o governo investiu e continua investindo em programas de tratamento e combate à doença, mantendo, assim, atualizados os protocolos clínicos e os investimentos em desenvolvimento de parcerias para produção nacional de medicamentos para este fim. De acordo com Chaves (2008):

A política de acesso universal antirretroviral no Brasil tem mostrado importantes resultados. Entre 1997 e 2004, houve uma redução de 40% na mortalidade e de 70% na morbidade; entre 1993 e 2003, observou-se um aumento de cerca de cinco anos na idade mediana dos óbitos por AIDS, refletindo um aumento na sobrevivência dos pacientes. Além disso, houve uma redução das hospitalizações em 80%, gerando uma economia de gastos da ordem de US\$ 2,3 bilhões.

Ainda, de acordo com Chaves, o sucesso do programa nacional deveu-se num primeiro momento à fabricação nacional de medicamentos que são utilizados no tratamento e que não gozam de proteção patentária no país (CHAVES, 2008).

O processo de incorporação do medicamento Truvada foi protocolado, junto ao MS em 14 de setembro de 2016 e começou a ser analisado, pela CONITEC, no mesmo ano. A recomendação da Comissão foi enviada para a 52ª reunião ordinária da Plenária, ocorrida em 01 e 02 de fevereiro de 2017. O demandante desta solicitação foi o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS).

Abaixo segue a indicação atual do medicamento, aprovada junto à Anvisa e a indicação proposta pelo demandante, de acordo com o relatório de recomendação¹², conforme quadro a seguir:

¹²http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio_TenofovirEntricitabina_PREP_Recomendacao_2017.pdf - Acesso em 31/05/2017.

Quadro 5 – Indicações do medicamento Truvada

Indicação aprovada na Anvisa	Indicação proposta pelo demandante
<p>No Brasil, o medicamento TRUVADA®, uma associação de EMTRIVA® (entricitabina) e VIREAD® (fumarato de tenofovir desoproxila) possui registro na ANVISA e encontra-se indicado somente em combinação com outros agentes antirretrovirais, tais como: inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa ou inibidores de protease para tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.</p>	<p>profilaxia pré-exposição (PrEP) para as populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias discordantes.</p>

Fonte: Elaborado pela autora

JUSTIFICATIVA

Sabe-se que boa parte dos pedidos de patente depositados no INPI, ao longo dos anos, aguarda análise há mais de 10 anos. Verifica-se que o atraso detectado tem gerado dificuldades que refletem diretamente no bom andamento da Política de Saúde no país, mormente no que diz respeito à aquisição de medicamentos para dispensação pelo SUS; na contratação dos Projetos de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo – PDPs e na Política Nacional de Medicamentos Genéricos e Acesso a medicamentos no Brasil.

A Lei 9279/96, que regula os direitos e obrigações relativos à Propriedade Industrial, inseriu, no ordenamento jurídico, um dispositivo legal que, de alguma forma tenta compensar os requerentes dos pedidos de patente caso haja algum atraso no exame de mérito realizado sob a responsabilidade do Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Assim, vige, desde então, o Art. 40 que assegura, no *caput*, o prazo de 20 anos de vigência da patente, de acordo com o disposto no art. 33 do Acordo TRIPs, como originalmente assinado pelo Brasil. Contudo, ressalva em seu § único que o prazo de vigência não será menor que 10 anos a contar da data de concessão, nos termos que se lê no texto abaixo reproduzido:

Da Vigência da Patente

Art. 40. A patente de invenção vigorará pelo prazo de 20 (vinte) anos e a de modelo de utilidade pelo prazo 15 (quinze) anos contados da data de depósito.

Parágrafo único. O prazo de vigência não será inferior a 10 (dez) anos para a patente de invenção e a 7 (sete) anos para a patente de modelo de utilidade, a contar da data de concessão, ressalvada a

hipótese de o INPI estar impedido de proceder ao exame de mérito do pedido, por pendência judicial comprovada ou por motivo de força maior. (grifo nosso) (Lei 9279/96)

Vigência

Art. 33. A vigência da patente não será inferior a um prazo de 20 anos, contados a partir da data do depósito. (Acordo TRIPS – internalizado pelo Decreto nº 1355/1994)¹³

Como o INPI tem levado, em média, cerca de 10 anos para concluir o exame de mérito, as patentes têm vigorado por um período acima dos 20 anos previstos pelo Acordo TRIPS, o que é vantajoso para o detentor do direito ao uso exclusivo. Em contrapartida, torna-se prejudicial para as iniciativas de políticas públicas de saúde do país, bem como para a Indústria de Genéricos, gerando, no final da cadeia, prejuízos à sociedade que, por sua vez, fica limitada aos preços elevados praticados pelas empresas detentoras das patentes.

No caso do medicamento Truvada, o pedido de patente foi depositado no INPI em 13 de janeiro de 2004.

ANÁLISE

O pedido de patente PI 0406760-6 foi depositado no INPI pela Gilead Sciences, Inc. (US) em 13/01/2004, atendendo ao procedimento em vigor e, observando os prazos legalmente exigidos no Art. 33 da Lei 9279/96, 36 meses contados da data do depósito, apresentou os documentos necessários à entrada na fase nacional de exame em julho de 2015.

Seguindo o fluxo normal de análise, o pedido foi enviado para a Anuência Prévia, análise realizada pela COOPI/ANVISA, com fulcro no Art. 229C da Lei de Propriedade Industrial – Lei 9279/96 – doravante LPI. Após o primeiro exame, a negativa da anuência é comunicada ao requerente, conforme Resolução – RE nº 1.170 de 05/05/2016 publicada no diário oficial da união (DOU) em 09/05/2016¹⁴. Neste caso, o requerente ajuizou ação reivindicando a reversão do parecer exarado

¹³ Decreto nº 1.355, de 30 de dezembro de 1994. Promulga a Ata Final que Incorpora os Resultados da Rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT. <http://www.inpi.gov.br/legislacao-1/27-trips-portugues1.pdf> - Acesso em 01/06/2017.

¹⁴ Diário Oficial da União - <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/115281666/dou-secao-1-09-05-2016-pg-71/pdfView> - Acesso em 01/06/2017.

pela ANVISA e o envio do pedido para o INPI com vistas a viabilizar a análise de mérito pelo corpo técnico do órgão. Em cumprimento à decisão judicial liminar proferida nos autos do Mandado de Segurança nº 1004695-38.2016.4.01.3400, em tramitação na 17ª Vara Federal da Seção Judiciária do Distrito Federal, a ANVISA publicou a Resolução - RE N° 1.760, de 05/07/2016 no DOU de 06/07/2016¹⁵ concedendo a anuência ao pedido de patente e enviando os autos do processo ao INPI para análise.

Em 20 de agosto de 2010, a Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS – ABIA, em conjunto com outras Associações, apresentou subsídios ao exame técnico do pedido de patente baseado no art. 31 da LPI, a dita documentação foi incorporada ainda durante o período em que o corpo técnico da COOPI/ANVISA procedia à análise do pedido. Com a finalidade de complementar a documentação apresentada em agosto de 2016, a ABIA apresentou novos documentos em novembro de 2016.

Art. 31. Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados, de documentos e informações para subsidiarem o exame.

Parágrafo único. O exame não será iniciado antes de decorridos 60 (sessenta) dias da publicação do pedido.

No curso do exame de mérito, realizado pelo corpo técnico do INPI, foram identificadas algumas irregularidades e, por isso, foi exarado um parecer de ciência em 30/08/2016 que, por sua vez, foi imediatamente respondido pela requerente em 28/11/2016.

Na sequência, em janeiro de 2017, a Blanver Farmoquímica LTDA apresentou documentação com a finalidade de subsidiar o exame realizado pelo corpo técnico do INPI considerando a resposta apresentada pela requerente ao parecer de ciência, anteriormente exarado pelo INPI.

Por fim, o resultado do exame de mérito, realizado pelo técnico do INPI, considerando todos os subsídios apresentados, foi publicado em 24/01/2017 decidindo pelo indeferimento do pedido em análise.

¹⁵ Diário Oficial da União: <file:///K:/2017/Pareceres%EF%80%A8/TRUVADA/Publica%C3%A7%C3%B5es%20ANVISA%20-%20DOU.pdf> – Acesso em 01/06/2017

De acordo com o quadro reivindicatório do pedido de patente e daquele apresentado na proposta de reformulação em 2006, foram apontados os subsídios que fundamentaram a decisão do INPI.

A ABIA apresentou subsídios, ao exame de mérito, de caráter técnico, questionando os requisitos de patenteabilidade, sob o argumento do pedido não apresentar suficiência descritiva para que a invenção possa ser reproduzida por um técnico no assunto, novidade e atividade inventiva devidamente fundamentada nos artigos 8, 11 e 13 da LPI, bem como a aplicabilidade do artigo 10 da LPI, por considerar que não há invenção no objeto reivindicado.

ARGUMENTOS

Os quadros reivindicatórios apresentados no pedido em questão seguem abaixo:

Quadro 6 – Quadro reivindicatório 1

REIVINDICAÇÕES (1)	TIPO DE PROTEÇÃO
1 a 24	Método Terapêutico
25-41	Embalagem
42-46	Combinação quimicamente estável
47-54	Forma de Dosagem farmacêutica oral quimicamente estável

Fonte: Subsídio ao exame técnico apresentado pela ABIA em 01/11/2016

Quadro 7 – Quadro reivindicatório 2

REIVINDICAÇÕES (2)	TIPO DE PROTEÇÃO
1 a 14	Uso (fórmula suíça)
15 a 28, 31 a 35 e 39	Formulação Farmacêutica
29 e 30	Embalagem
36 a 38 e 41	Forma de Dosagem farmacêutica

Fonte: Subsídio ao exame técnico apresentado pela ABIA em 01/11/2016

O quadro reivindicatório 1 trata-se do quadro apresentado pela empresa que solicitou a proteção patentária. Em contrapartida, o quadro reivindicatório 2 trata-se do quadro apresentado pela ABIA, que representa o seu entendimento do que deveria ser o quadro 1.

Assim, os subsídios apresentados apontam que os objetos a serem protegidos de fato tratam de um método terapêutico. Ademais, não apresentam características de produto ou processo como apresentado no primeiro quadro reivindicatório nem mesmo de uso/fórmula suíça como pretende afirmar no 2º quadro reivindicatório apresentado em 2006. Logo, descumprem o disposto na LPI visto que os Métodos terapêuticos não são considerados invenção à luz do inciso VIII do art. 10 da LPI.

Art. 10. Não se considera invenção nem modelo de utilidade:

[...]

VIII - técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como **métodos terapêuticos ou de diagnóstico**, para aplicação no corpo humano ou animal;

Da mesma forma, questionam o requisito de **Novidade previsto no Art. 8º c/c Art. 11 da LPI** na medida em que, nas buscas realizadas pelos pesquisadores da ABIA e pelos Examinadores de Patentes do INPI foram encontrados artigos científicos que descrevem o objeto que pretendem proteger as reivindicações de 25 a 28 do dito pedido.

Art. 8º É patenteável a **invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.**

[...]

Art. 11. **A invenção e o modelo de utilidade são considerados novos quando não compreendidos no estado da técnica.**

§ 1º O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, ressalvado o disposto nos Arts. 12, 16 e 17.

§ 2º Para fins de aferição da novidade, o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subsequentemente.

§ 3º O disposto no parágrafo anterior será aplicado ao pedido internacional de patente depositado segundo tratado ou convenção em vigor no Brasil, desde que haja processamento nacional.

Considerando o exposto acima, invenção é algo que não está compreendido no estado da técnica, isto é, não pode ter sido revelada previamente, seja por via

oral, escrita ou seu uso propriamente. Entretanto, na busca por anterioridades foram encontradas evidências que provam que tal associação medicamentosa já havia sido, de alguma forma, apresentada e discutida. A lista de referências, considerada como anterioridade pelos pesquisadores da ABIA e examinadores de patentes do INPI, indicam a ausência de Novidade do objeto para o qual se solicita proteção. Segue a mesma abaixo:

- D1: Ristig MB, *et al.* J. Infectious Diseases, 2002; 186:1844-7.
- D2: Murry JP, *et al.* J. Virology, 2003; 77:1120-30.
- D3: Fung Horatio B, *et al.* Clinical Therapeutics, 2002; 24:1515-1548.
- D4: Mulato AS, *et al.* Antiviral Research, 1997; 36:91-97.
- D5: WO00/25797 de 11/05/00.
- D6: Bioworld Today, volume 13, number 233 de 05/12/02.
- D7: BioVenture View, volume 17, number 25, pp 6(3) de 10/12/02.
- D8: Bioworld Today, volume 13, number 239 de 16/12/02.
- D9: Gilead Press release de 04/12/02.
- D10: Yeni PG *et al.* J American Med Ass, 2002; 288(2):222-35.
- D11: Bartlett JA *et al.* AIDS, 2001; 15(11):1369-77.
- D12: Tamari M. Clinical excellence for Nurse Practitioners, 2001;5(1):4-12.
- D13: Richman DD. Antiviral Research, 2001; 6:83-8.

A Atividade inventiva, que é um dos três requisitos de patenteabilidade, de acordo com o Art.13 a LPI, também foi questionado pelo parecer apresentado pela ABIA. Para se atender ao requisito de atividade inventiva é necessário que o resultado da pesquisa não seja óbvio para um técnico especializado no assunto, que o requerente comprove de que forma solucionou problema existente na tecnologia, ou seja, não pode ser fruto de uma simples combinação de fatores já pertencentes ao estado da técnica sem que, de fato, comprove um efeito técnico novo e inesperado.

Art. 8º É patenteável a **invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.**

[...]

Art. 13. A invenção é dotada de **atividade inventiva** sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica.

De acordo com o parecer apresentado pela ABIA, as reivindicações de 25 a 58 não estão de acordo com os ditames dos referidos artigos, visto que a tecnologia ali descrita se encontra em domínio público e, a proposição de uma composição contendo tenofovir e entricitabina, não apresenta efeitos técnicos inesperados exigidos pelo requisito em questão.

O parecer ainda se refere à suficiência descritiva do pedido em análise, uma vez que, foi observada a descrição genérica das formas farmacêuticas e formulações utilizando expressões que causam indefinição e descumprem os artigos 24 e 25 da LPI:

Art. 24. O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução.

[...]

Art. 25. As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.

Assim, destaca-se a argumentação do parecer:

Da Falta de suficiência descritiva Em várias partes desse pedido de patente (PI0406760-6), falta suficiência descritiva da matéria que se deseja proteger. Há descrição genérica de todas as possíveis formas farmacêuticas, formulações (lipossomal, com revestimento, etc), excipientes, diluentes e emulsificantes. Na descrição do “derivado fisiologicamente funcional” quer-se proteger várias formas do mesmo composto: sal, éter, éster, pró-droga, solvato, estereoisômero e diastereoisômero. Para o terceiro componente, que pode ser combinado com tenofovir e entricitabina, há uma lista grande de medicamentos. As proporções de tenofovir e entricitabina reivindicadas (1:50 a 50:1 em peso e 1:10 a 10:1 em peso) também estão colocadas de forma ampla.

ANÁLISE DE MÉRITO REALIZADA PELO INPI

Considerando os subsídios apresentados pela ABIA, o exame técnico foi realizado com base nos documentos apresentados e corroborado com os argumentos destacados pelo parecer.

Inicialmente, o parecer evidencia que o exame de mérito foi realizado com base no primeiro quadro reivindicatório apresentado. A análise comparativa dos 2 (dois) quadros reivindicatórios apresentados revelou que o primeiro quadro reivindica

“Método de tratamento ou prevenção dos sintomas ou efeitos de uma infecção por HIV [...]” enquanto o segundo quadro reivindicatório trata de “Uso do tenofovir e emtricitabina na preparação de um medicamento para o tratamento de um paciente em necessidade de uma terapia anti-HIV [...]”. Desta forma, resta claro que houve uma proposta de modificação da categoria das reivindicações, fato expressamente vetado pelo artigo 32 da LPI, o que resultou a rejeição do novo quadro reivindicatório em sua totalidade.

Art. 32. Para melhor esclarecer ou definir o pedido de patente, o depositante poderá efetuar alterações até o requerimento do exame, desde que estas se limitem à matéria inicialmente revelada no pedido.

A análise de mérito foi realizada usando como base do estado da técnica os ensinamentos descritos em 12 dos 13 documentos listados anteriormente neste documento, pois o documento D3 foi publicado em data posterior à data de prioridade reivindicada. Os documentos mais relevantes estão descritos no quadro 7.

Quadro 8 – Documentos usados na análise de mérito

Documento	Incidência	Ocorrência
D6 a D9	Novidade	Antecipação da formulação farmacêutica contendo TDF e FTC e a compatibilidade terapêutica da formulação.
D10 a D12	Atividade Inventiva	Revelam a dinâmica viral e celular da infecção por HIV, o desenvolvimento de novas classes de fármacos que propiciaram a reformulação da terapêutica de ARV levando ao tratamento combinado com duas ou mais drogas.

Fonte: Elaborado pela autora

Inicialmente, o examinador deixa claro que as reivindicações referentes ao método terapêutico não podem ser concedidas por infringir o art. 10 (VIII) da LPI, tal como destacado no parecer da ABIA.

Ademais, destaca diversos tópicos que confirmam a ausência de suficiência descritiva no pedido, tanto por não ter sido descrito de forma clara e objetiva, utilizando termos que conferem indefinição ao objeto, quanto pelo fato de algumas reivindicações não encontrarem suporte no relatório descritivo – infringindo os

artigos 24 e 25 da LPI. Destacando as reivindicações 28 e 29 como amplas e imprecisas na descrição das composições e as reivindicações 38-41; 50-54 e 56-58 como transcrito abaixo:

As reivindicações de 38-41 referem-se a uma formulação farmacêutica que compreende diversos derivados do TDF representados por uma fórmula Markush. Combinações quimicamente estáveis (reivindicações 50 a 54) e formas de dosagem farmacêutica oral quimicamente estável (reivindicações 56 a 58) contendo além de TDF e FTC um terceiro ARV. Não há suporte no relatório descritivo que permita um técnico no assunto realizar formulações contendo outro ARV além de TDF e FTC. Deste modo, a matéria das reivindicações 38 a 41, 50 a 54 e 56 a 58 não apresentam suficiência descritiva, não atendendo ao disposto no art. 24 da LPI. (Parecer INPI – exarado em 30/08/2016)¹⁶

A conclusão do examinador afirma que o pedido em análise não é passível de proteção, pois não atende às determinações legais dos artigos 8; 10 (VIII); 11; 13; 24; 25 e 32 da LPI.

Em resposta, a requerente apresentou documentação contestando o parecer do examinador do INPI afirmando que não há impedimento em conceder o privilégio reivindicado. Contesta ainda, os documentos que são apresentados como anterioridade para questionar o requisito de novidade previsto no artigo 8º c/c 11 da LPI devido à data de publicação dos mesmos, apresenta argumentos com os quais tenta ressaltar a atividade inventiva do objeto reivindicado e apresenta um novo quadro reivindicatório a ser analisado. Complementarmente, no mesmo documento apresenta 8 (oito) quadros reivindicatórios alternativos contendo variações dos pedidos.

Após a apresentação da manifestação do requerente, a empresa Blanver Farmacêutica LTDA apresentou subsídios ao exame técnico com base na manifestação trazendo à luz diversos pontos que corroboram com os argumentos anteriormente descritos.

Após a análise da documentação apresentada pelo requerente, em conjunto com o subsídio apresentado pela empresa Blanver, o examinador do INPI exarou parecer de indeferimento do pedido de patente PI0406760-6 em 24 de janeiro de

¹⁶ **Conhecimento do Parecer Técnico:** Suspensão do andamento do pedido para que o depositante se manifeste, no prazo de 90 (noventa) dias desta data, quanto ao conteúdo no parecer técnico. A cópia do parecer técnico poderá ser solicitada através do formulário modelo 1.05. A não manifestação ou a manifestação considerada improcedente acarretará a manutenção do posicionamento técnico anterior.
<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=683813&SearchParameter=PI0406760%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>

2017. Após a análise do novo quadro reivindicatório apresentado (com 25 reivindicações), o examinador deixa claro, em seu parecer, que acolhe o questionamento em relação as referências, no que tange ao requisito Novidade, contudo, mantem o entendimento em relação à atividade inventiva – Art 8º c/c Art. 11 da LPI indeferindo o pedido de patente em questão.

Diante deste indeferimento, de acordo com os termos da LPI, o requerente tem o prazo de 60 (sessenta) dias para apresentar recurso, caso desejável. E, assim, em 27 de março de 2017, a requerente Gilead Sciences, Inc. apresentou o recurso ao indeferimento do INPI¹⁷.

Neste recurso, a requerente apresenta explicações técnicas para todas as alegações contempladas no recurso de indeferimento, bem como um novo quadro reivindicatório, com escopo mais limitado que o do quadro reivindicatório sob exame. Adicionalmente, segue com todas as provas e explicações a fim de responder os argumentos do indeferimento e, por fim, conclui com a sugestão de 3 (três) propostas que seguem sintetizadas, na tabela abaixo, na ordem de preferência da requerente:

Tabela 5 – Propostas da requerente no recurso apresentado em 24/03/2017

1. Anulação da decisão proferida pelo INPI que indeferiu o pedido de patente PI0406760-6

2. Reforma da decisão ora recorrida e, por conseguinte, o deferimento do presente pedido de patente com o quadro reivindicatório PRINCIPAL apresentando no recurso

3. Solicita a emissão de outro parecer de exigência/manifestação, em grau de recurso, explicitando as razões por não as aceitar e indicando as exigências necessárias a colocar o presente pedido em condições de deferimento, bem como solicita respeitosamente uma reunião com a Junta Examinadora, na sede do INPI, para discutir a superação das objeções à concessão de patente no Brasil

Fonte: (<http://inpi.gov.br/>) Elaborado pela autora

¹⁷ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=683813&SearchParameter=PI%200406760-6%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>. Acesso em 10/06/2017. O documento foi protocolado sob o número 870170020274.

Ainda, no dia 08 de maio de 2017, a empresa Blanver Farmoquímica LTDA apresentou subsídios ao exame técnico¹⁸, levando em consideração o quadro reivindicatório apresentado em 27/03/2017 como recurso da depositante ao indeferimento emitido pelo INPI e os demais argumentos. Por fim, a empresa conclui que o novo quadro reivindicatório apresentado em março, pela depositante, não apresenta o requisito da atividade inventiva em vista dos ensinamentos do estado da técnica e, por isso, solicita que o indeferimento do presente pedido de patente seja mantido pelo INPI. Até o momento de conclusão desta dissertação, não havia mais atualizações sobre o tema.

O estudo de caso apresentando acima, apresenta o que a autora considera como um modelo de relatório estratégico que poderia subsidiar as tomadas de decisão de incorporação realizadas pela CONITEC. Considerando que este relatório fizesse parte dos itens mandatórios a serem apresentados na solicitação de incorporação, será que não poderíamos ter evitado algumas incorporações dispendiosas para o cofre público? Ou ainda, não poderíamos ter incorporado sob pena do detentor do registro do medicamento assinar um acordo de transferência de tecnologia para um laboratório nacional para que a médio prazo pudessemos passar a produzir localmente a tecnologia ora incorporada? Esses tipos de estratégias devem ser considerados no processo de incorporação de tecnologias em saúde, uma vez que podemos fomentar, nesta atividade, o desenvolvimento do mercado farmacêutico nacional que, de fato, precisa de novas oportunidades e iniciativas de crescimento.

Por fim, resta dizer que para o relatório de incorporação do medicamento Truvada, que se encontra no Anexo 2 desta dissertação, não considerou, pelos critérios de busca utilizados nesta dissertação, nenhuma evidência de informações do sistema de patentes.

¹⁸ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=683813&SearchParameter=PI%200406760-6%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=> Acesso em 10/06/2017. O documento foi protocolado sob o número 870170030213.

4. CONCLUSÃO

Tendo em vista o exposto nesta dissertação, resta claro que a informação de patente não vem sendo considerada de forma constante e estratégica na elaboração dos relatórios de incorporação de novas tecnologias em saúde.

No que tange à entrevista e à pesquisa de dados, feita na base de dados da CONITEC, foi possível concluir que poucos relatórios contêm a informação se a tecnologia em questão está sob direito exclusivo de proteção, e esta é a única informação considerada relacionada à patente (quando presente). Contudo, durante a entrevista, constatou-se que, de fato, esta é a prática atual, mas que a Comissão já tem em pauta um projeto para que seja elaborado um levantamento das informações de patente para cada tecnologia a ser incorporada com intuito de subsidiar as decisões de incorporação bem como a elaboração dos relatórios finais.

Especificamente, no estudo de caso apresentado, como o recurso foi protocolado, o pedido continua vigente até que o caso seja definitivamente solucionado. Ocorre que, como mencionado, o pedido em análise encontra-se sob a égide do art. 40, § único, da LPI e já conta com extensão de, pelo menos, 3 (três) anos de vigência, isto é, se este caso for solucionado ainda no ano de 2017. Um ponto a ser considerado é que, com a apresentação do recurso, há a possibilidade de o Ministério da Saúde atuar solicitando o exame prioritário junto ao INPI, com base na Resolução 80/2013 do INPI¹⁹, visando acelerar o exame do pedido PI0406760-6 em segunda instância. Ademais, ainda será possível atuar como 3º interessado, apresentando subsídios, se o requerente decidir questionar a decisão em juízo, caso a ação seja considerada estratégica. Assim, se tais informações são conhecidas, no momento em que uma tecnologia está sendo avaliada para fins de incorporação, o Ministério da Saúde pode intervir, atuando como 3º interessado ou, ainda, propondo algum acordo estratégico a fim de haja alguma benesse para o orçamento público ou para o desenvolvimento do mercado farmacêutico nacional, uma vez que, com o cenário atual, o medicamento está incorporado, já sendo adquirido pelo SUS e com o direito de exclusividade, concedido pela patente, já prorrogado por tempo, ainda, desconhecido pela sociedade.

¹⁹ **Resolução 80/2013 INPI** - Disciplina a priorização do exame de pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos, bem como equipamentos e materiais relacionados à saúde pública. http://www.inpi.gov.br/legislacao-arquivo/docs/resolucao_80-2013_-_exame_prioritario_saude.pdf – Acesso em 10/06/2017.

Ainda é importante destacar que, com um processo de avaliação de novas tecnologias alinhado com as informações do sistema de patentes, pode ser evitado o crescente aumento da judicialização na saúde, pois com a melhor gestão dos gastos públicos com compra de medicamentos, seria possível abranger um leque maior de medicamentos oferecidos pelo SUS, bem como por laboratórios nacionais, facilitando assim o acesso da população aos medicamentos que lhes são necessários.

Neste sentido, verifica-se que um relatório, contendo informações de patente, pode ser estratégico no processo de tomada de decisão para a incorporação de novas tecnologias em saúde. Tais informações ganham mais relevância, ainda, considerando o cenário econômico atual do Brasil. Por este motivo, recomenda-se que a iniciativa que preconiza a análise dessas informações seja priorizada para que possa entrar em vigor o quanto antes, para que assim, possamos assegurar o uso estratégico das informações de patente.

5. REFERÊNCIAS

BANTA H.D.; LUCE, B.R. *Health care technology and its assessment: an international perspective*. New York: Oxford University Press; 1993. XXP.

BARBOSA, A.F.; MENDES, R.C.; SENNES, R. *Avaliação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior para o setor Farmacêutico*. Estudos Febrafarma. São Paulo: Febrafarma - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2007.

BERTOLAI, J.D.P. *Transformações na inserção internacional do setor produtor de fármacos e medicamentos: uma análise do comércio exterior brasileiro*. Ribeirão Preto: FEARP/USP, 2006. 139f. (Monografia em Economia) – Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

BOAVENTURA, E. M. *Metodologia da Pesquisa: monografia, dissertação e tese*. São Paulo: Atlas, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria -Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria -Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento*. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.110 p. : il. – (Serie A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Balanço Conitec: 2012-2014 / Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 48 p. – (Série B. Textos Básicos em Saúde)

CAPANEMA, L.X.L. & PALMEIRA FILHO, P.L. *A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES*. BNDES Setorial. Rio de Janeiro: n.19, p. 23-48, 2004.

CASAS, C. N.P. R. *O complexo industrial da saúde na área farmacêutica: uma discussão sobre inovação e acesso no Brasil*. Rio de Janeiro : s.n., 2009.

CHAVES, G.C. et al. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. Sur, Rev. Int. direitos human. Vol.5, nº 8, São Paulo, Junho, 2008.

COHEN, J. C., 2000. Public Policies in the Pharmaceutical Sector: The Case of Brazil. Washington, DC, World Bank Working Paper, LCSHD.

CONSTITUIÇÃO FEDERAL, 1988. Disponível em:
<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>
Acessado em 14/Ago/2015.

DECRETO 7.646/2011. Disponível em:
<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>
Acessado em 02/Set/2015.

DELDUQUE, M. C.; OLIVEIRA, M. S. C. Tijolo por tijolo: a construção permanente do direito à saúde. In: COSTA, A. B. *et al.* (Org.) *O Direito achado na rua: introdução crítica ao direito à saúde*. Brasília: CEAD/ UnB, 2009. p. 103-111.

FRIDMAN, S.V. & ROCHA, F. *Análise Econométrica em Cross-Section da Demanda por Medicamentos no Brasil: Estudo de Casos*. São Paulo: Febráfarma - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2004.

GIL, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

GODOY, A. S., *Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades*. Revista de Administração de empresas, São Paulo, v.35, n.2, p.57-63, 1995.

HAAG, V.E. & STAROSTA, E. *Oportunidades no Mercado Internacional para a Indústria Farmacêutica Brasileira: análise da dinâmica do setor e por produto*. São Paulo: Febráfarma – Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2006.

INTERFARMA. *Incorporação de tecnologia no Sistema Único de Saúde*. Interdoc, volume VII. São Paulo, 2015.

KANNEBLEY JR., S.; PORTO, G.S.; PAZELLO, E.T. *Inovação na indústria brasileira: uma análise exploratória a partir da PINTEC*. Revista Brasileira de Inovação, Rio de Janeiro, 3 (1): 87-128, jan./ jun. 2004.

LEI 8080/1990. Disponível em:<
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm> Acessado em 19/Nov/2015.

LEI 8142/1990. Disponível em:<
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8142.htm> Acessado em 10/Set/2015.

LEI 9279/1996. Disponível em:
<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>
Acessado em 29/Ago/2015.

LEI 10.973/2004. Disponível em:< http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm>
Acessado em 02/Set/2015.

LEI 12.401/2011. Disponível em: <
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI_12401.pdf>. Acessado em
 29/Ago/2015.

Métodos de pesquisa / [organizado por] Tatiana Engel Gerhardt e Denise Tolfo Silveira coordenado pela Universidade Aberta do Brasil – UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica – Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. – Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

MINAYO, Maria Cecília de Sousa (Org.). **Pesquisa social: Teoria, método e criatividade**. Petrópolis: Vozes, 2001. 80 p.

NUNES, Francisco de Assis. Judicialização da saúde. 2014. 37f. Monografia (Especialização em Prática Judiciária)- Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

PALMEIRA FILHO, P.L.; PIERONI, J.P.; ANTUNES, A.; BOMTEMPO, J.V. *O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma*. Revista do BNDES, n. 37, p. 67-90, 2012.

PALMEIRA FILHO, P.L. & PAN, S.S.K. *Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas*. BNDES Setorial. Rio de Janeiro: n. 18, p. 3-22, set. 2003.

PEPE, Vera Lúcia Edais *et al* . A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500015>. Acesso em 09/Out/2016.

PIETROBON, L et al. Saúde suplementar no Brasil: o papel da Agência Nacional de Saúde Suplementar na regulação do setor. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, 2008. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312008000400009>. Acesso em 25/Mai/2016.

PORTARIA 152/2006. Disponível em: <
http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM_152.htm> . Acesso em 17/Ago/2013.

PORTARIA 375/2009. Disponível em: <
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0375_10_11_2009.htm
 |> Acessado em 14/Dez/2015.

PORTARIA GM/MS 1.554/2013. Disponível em: <
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html> Acesso em 10/Jan/2016.

PORTARIA 2.981. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981_26_11_2009_rep.html> Acessado em 20/Set/2015.

PORTARIA 3.323/2006. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria3323_27.12.2006.pdf> Acessado em 14/Dez/2015.

Ramos RS, Gomes AMT, Oliveira DC, Marques SC, Spindola T, Nogueira VPF. Access the Unified Health System actions and services from the perspective of judicialization. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016;24:e2797. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/0104-1169-rlae-24-02797.pdf>>. Acessado em 22/Mai/2017.

RIBEIRO, Elisa Antônia. A perspectiva da entrevista na investigação qualitativa. Evidência: olhares e pesquisa em saberes educacionais, Araxá/MG, n. 04, p.129-148, maio de 2008.

SANTOS, V. C. *As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira*. / Vania Cristina Canuto Santos. Rio de Janeiro: s.n., 2010.

SELAN, B.; KANNEBLEY, PORTO, G. S. *Relatório setorial sobre inovação tecnológica na indústria farmacêutica brasileira: uma análise a partir dos indicadores de inovação*, 2007.

SEN, Amartya. (1984), "The right not to be hungry", IN ALSTON and TOMASESEVSKI eds. (1984), "The Right to Food". Martinus Nijhoff publishers.

SILVA, A., CORREIO, C., PETRAMALE, C. *Envolvimento do público na avaliação de tecnologias em saúde: experiências mundiais e do Brasil*. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, Vol. 6 (Supl. 4), p. 3313 -3337, Outubro, 2015.

ZUCCHI, Paola; DEL NERO, Carlos e MALIK, Ana Maria. (2000) "Gastos em saúde: fatores que agem na demanda e na oferta dos serviços de saúde". *Saúde & Sociedade*, vol. 9, nº 1/2, pp.127-15.

6. ANEXOS

ANEXO 1

Roteiro da Entrevista:

- Como é o processo atual de incorporação de novas tecnologias?
- Quais são os pontos de melhoria já mapeados e seus planos de ação?
- A informação do sistema de patentes é vista como estratégica no processo de avaliação de novas tecnologias?
- Como é feito o monitoramento do horizonte tecnológico?
- Como se dá a participação da CONITEC no âmbito das associações internacionais? Que resultados tivemos dessa interação?
- Quais são os próximos passos da comissão?



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor é convidado a participar da pesquisa a qual está sendo realizada como parte das atividades para a obtenção do grau de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação da Academia do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

O título de pesquisa é “A INFORMAÇÃO PATENTÁRIA COMO FERRAMENTA COM VISTAS A SUBSIDIAR AS DECISÕES PARA A INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UMA ANÁLISE A PARTIR DAS PERSPECTIVAS DA CONITEC” e sua finalidade é identificar se as informações contidas em documentos de patentes são consideradas na tomada de decisão das incorporações de novas tecnologias em saúde pela CONITEC.

A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

A sua participação não é obrigatória. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o INPI.

A sua participação nesta pesquisa consistirá em uma entrevista e as informações assim obtidas serão publicadas com sua anuência. Essa participação na pesquisa não traz complicações legais. E nenhum dos procedimentos usados para a coleta de conteúdos oferece riscos ao seu bem-estar e qualquer tipo de constrangimento pessoal.

Os conteúdos coletados nesta pesquisa são confidenciais, utilizados apenas na divulgação dos resultados da pesquisa para a dissertação, atividades de ensino, publicações de caráter acadêmico.

Ao participar dessa pesquisa o Sr. não terá nenhum benefício direto. Entretanto, espera-se que o estudo traga contribuições relevantes para a questão premente que é a institucionalização dos NITs.



Esse termo consta em duas vias de igual teor assinadas. E ao Sr está sendo facultada a possibilidade de, a qualquer tempo, dirimir ocasionais dúvidas sobre o projeto ou sobre sua participação e, para tanto, poderão ser utilizados um dos meios de contato do pesquisador.

Suzana de Lima R. de Deus

Suzana de Lima R. de Deus - Pesquisador discente
E-mail: suzannadedeus@gmail.com, Telefone: (21) 995886323.

Luciene Ferreira Gaspar

Profa. Dra. Luciene Ferreira Gaspar
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Orientadora

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação e concordo em participar da pesquisa para dissertação de mestrado de Suzana de Lima R. de Deus, em Propriedade Intelectual e Inovação, autorizando a divulgação do resultado.

Nome completo: MÁVILA TEIXEIRA VIDAL

Nome da Instituição: MINISTÉRIO DA SAÚDE

Local/data: BRASÍLIA, 11 de agosto de 2017

Assinatura do participante: Mávia Teixeira Vidal

ANEXO 2

**Tenofovir associado a entricitabina
(TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia
pré-exposição (PrEP) para populações
sob maior risco de adquirir o vírus
da imunodeficiência humana (HIV)**

Fevereiro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	3
SUMÁRIO DE TABELAS E FIGURAS	4
ABREVIATURAS	5
2. A DEMANDA DE INCORPORAÇÃO	6
2.1. OBJETIVO DA DEMANDA	6
2.2. MOTIVAÇÃO PARA ELABORAÇÃO DA DEMANDA	6
3. A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO VÍRUS HIV	7
4. A TECNOLOGIA	7
5. A DOENÇA.....	8
5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	8
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	9
6.1. EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	9
POPULAÇÃO	10
INTERVENÇÃO	10
COMPARADOR.....	11
DESFECHOS	11
TIPO DE ESTUDO	11
TERMOS DE BUSCA	11
BASES DE DADOS CONSULTADAS COM ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
SELEÇÃO DE ESTUDOS	12
CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO SELECIONADO	13
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO SELECIONADO.....	16
SÍNTESE DO RESULTADO POR DESFECHO.....	19
I. INFECÇÃO PELO HIV	19
II. EVENTOS ADVERSOS	22
III. RESISTÊNCIA AO MEDICAMENTO	23
IV. COMPORTAMENTO SEXUAL	24



QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	25
7. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS.....	25
8. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	29
9. IMPLEMENTAÇÃO	29
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	32
12. REFERÊNCIAS	34
ANEXO 1 - ESTIMATIVA DE NECESSIDADE/CAPACIDADE DE INICIAR USO DE PREP37	



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Profilaxia pré-exposição (PrEP) oral, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg). Consiste no uso de antirretrovirais previamente à exposição de risco.

Indicação: Redução de risco em adquirir a infecção pelo HIV, entre pessoas sob risco aumentado.

Demandantes: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – DDAHV/SVS/MS

Contexto: A resposta brasileira à epidemia de aids é resultante de um longo processo de atuação do governo brasileiro que garante desde 1996 acesso universal ao tratamento antirretroviral. Contudo, apesar dos inúmeros avanços ocorridos na redução da morbimortalidade nos últimos anos, o número de novos casos de aids vem se mantendo praticamente inalterado. No Brasil, a epidemia de aids é concentrada em determinados segmentos populacionais, que apresentam uma maior prevalência de infecção pelo HIV, quando comparados à população em geral, e respondem pela maioria de casos novos da infecção. Assim, para essas populações sob maior risco de infecção pelo HIV faz-se necessário a construção de estratégias de prevenção focalizadas como forma de impactar a epidemia.

Pergunta: O uso de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) quando comparado ao uso de placebo reduz o risco de infecção pelo HIV entre pessoas sob alto risco?

Evidências científicas: As evidências científicas disponíveis demonstram que o uso de PrEP reduz o risco de infecção pelo HIV, comparado a placebo, com eficácia >70% (RR=0,30, 95% IC: 0,21-0,45, p=0,001). Sua eficácia está diretamente relacionada à adesão ao medicamento. Os eventos adversos foram similares entre o grupo placebo e o que usou PrEP. Casos de resistência aos medicamentos foram encontrados entre aqueles que iniciaram PrEP durante a fase aguda da infecção, mas a incidência de resistência durante o uso de PrEP foi baixa. Não foi encontrada associação entre uso de PrEP e mudanças no comportamento sexual. O uso de PrEP demonstrou segurança e eficácia, para a redução de risco em adquirir a infecção pelo HIV, entre pessoas sob risco aumentado, quando comparado ao uso de placebo.

Recomendação da CONITEC: A CONITEC recomendou a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV no SUS, condicionada à aprovação do registro na ANVISA para essa indicação e à apresentação de um plano de acompanhamento anual das pessoas que receberão a profilaxia, de forma que sua incorporação possa ser reavaliada dentro de um prazo de tempo de, no máximo, 2 anos.



SUMÁRIO DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO).....	9
Tabela 2 – Lista de Estudos Clínicos Incluídos*.....	15
Tabela 3 – Tabela de Avaliação Crítica	16
Tabela 4 – Resultados da metanálise e metarregressão avaliando efetividade de PrEP* ...	20
Tabela 5 – Resultados de infecção pelo HIV em estudos observacionais*	21
Tabela 6 – Uso de PrEP e redução de risco entre populações	21
Tabela 7 – Resultados da Metanálise sobre Eventos Adversos de PrEP*	23
Figura 1 – Prevalência de HIV por subgrupos populacionais no Brasil	9
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise ²¹	14
Figura 3 - Efetividade e uso de PrEP por estudo*	22
Figura 4 - Marco lógico para o monitoramento da implementação de PrEP no SUS	32



Abreviaturas

3TC – Lamivudina

95% IC - Intervalo de Confiança de 95%

Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AMSTAR - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV - Antirretrovirais

CTA - Centros de Testagem e Aconselhamento

DDAHV-Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

ECR - Ensaio clínico randomizado

FTC – Entricitabina

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH - Homens que fazem sexo com homens

IST - Infecções sexualmente transmissíveis

MS - Ministério da Saúde do Brasil

OLE - Extensão aberta

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT PrEP - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a implantação da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV

PEP - Profilaxia pós-exposição ao HIV

PrEP - Profilaxia pré-exposição

PTC - Parecer técnico-científico

PUD - Pessoas que usam drogas

PVHA - Pessoas vivendo com HIV/Aids

RR - Risco Relativo

SAE - Serviços Ambulatoriais Especializados em IST e HIV/Aids

SPO/MS – Secretaria de Planejamento e Orçamento

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TARV - Tratamento antirretroviral

TDF – Fumarato de tenofovir desoproxila



2. A DEMANDA DE INCORPORAÇÃO

2.1. Objetivo da demanda

O objetivo deste documento é apresentar as evidências científicas e epidemiológicas para subsidiar a análise para a incorporação de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), como profilaxia pré-exposição (PrEP) à infecção pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS). Deste modo, buscar-se-á responder a pergunta se TDF/FTC como PrEP deve ser incorporado ao SUS para as populações sob maior risco de aquisição do HIV, como gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias discordantes, com base nas melhores evidências disponíveis sobre sua eficácia e segurança.

2.2. Motivação para elaboração da demanda

Destaca-se como principal motivação para elaboração deste documento, a necessidade da incorporação de nova tecnologia de prevenção à infecção pelo HIV.

No Brasil, entre os inúmeros progressos associados ao enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, destaca-se a progressiva redução de morbimortalidade. Analisando o coeficiente de mortalidade padronizado, observa-se uma queda de 5,0% nos últimos dez anos, de 6,0 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2005 para 5,7 em 2014¹.

Contudo, a taxa de detecção de aids no Brasil tem apresentado estabilização nesse mesmo período, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes, e ainda são registrados, em média, 40,6 mil novos casos de aids por ano¹.

Apesar da redução da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV observada nos últimos anos, as tecnologias de prevenção atualmente disponíveis, tais como uso consistente e sistemático de preservativos e testagem regular de HIV, tem se mostrado insuficientes para reduzir o número de novas infecções. Este fenômeno vem sendo observado em países com características de epidemia concentrada, semelhantes ao Brasil, nos quais determinados segmentos populacionais apresentam maiores taxas de detecção e de prevalência do HIV quando comparados à população em geral².

Assim, para essas populações sob maior risco de aquisição do HIV, faz-se necessário a incorporação de novas estratégias focalizadas de prevenção, seguras e eficazes,



complementares as já existentes, como forma de impactar na redução de novos casos de aids naquelas populações sob maior risco.

3. A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO VÍRUS HIV

A profilaxia pré-exposição, como intervenção clínica, *per se*, não é uma novidade. Diversos medicamentos já foram utilizados nas áreas da saúde como métodos preventivos, com o intuito de reduzir a morbimortalidade associada a determinado agravo. Citam-se, como exemplos, o uso de antimaláricos para prevenção de infecção por *Plasmodium sp* em indivíduos que frequentam áreas endêmicas; a profilaxia com isoniazida em indivíduos com risco acrescido de infecção por tuberculose ou evidência de infecção latente por tuberculose; a profilaxia para infecções oportunistas (cotrimoxazol para *Pneumocystis jirovecii* e azitromicina para *Mycobacterium avium*) em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA); a profilaxia com uso de antirretrovirais (ARV) para prevenção da transmissão vertical do HIV e, ainda, de maneira análoga, os medicamentos anticoncepcionais.

A profilaxia pré-exposição oral ao HIV (PrEP) consiste no uso de ARV em indivíduos sob alto risco de infectar-se pelo HIV. A PrEP insere-se como uma estratégia adicional dentro de um conjunto de ações preventivas, denominadas “prevenção combinada”, que inclui: (1) a testagem regular do HIV; (2) a profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP); (3) pré-natal para gestantes soropositivas; (4) a redução de danos para uso de drogas; (5) testagem e tratamento de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST); (6) uso de preservativo masculino e feminino e (7) tratamento antirretroviral (TARV) (tratamento como prevenção³).

4. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: fumarato de tenofovir desoproxila 300mg + entricitabina 200mg

Nome comercial: Truvada®

Fabricante: United Medical Ltda.

Demandante: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS)

Data da solicitação: 14/09/2016



Indicação aprovada na Anvisa: No Brasil, o medicamento TRUVADA®, uma associação de EMTRIVA® (entricitabina) e VIREAD® (fumarato de tenofovir desoproxila) possui registro na ANVISA e encontra-se indicado somente em combinação com outros agentes antirretrovirais (tais como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa ou inibidores de protease) para tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.

Indicação proposta pelo demandante: profilaxia pré-exposição (PrEP) para as populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias discordantes.

5. A DOENÇA

5.1. Aspectos epidemiológicos da doença

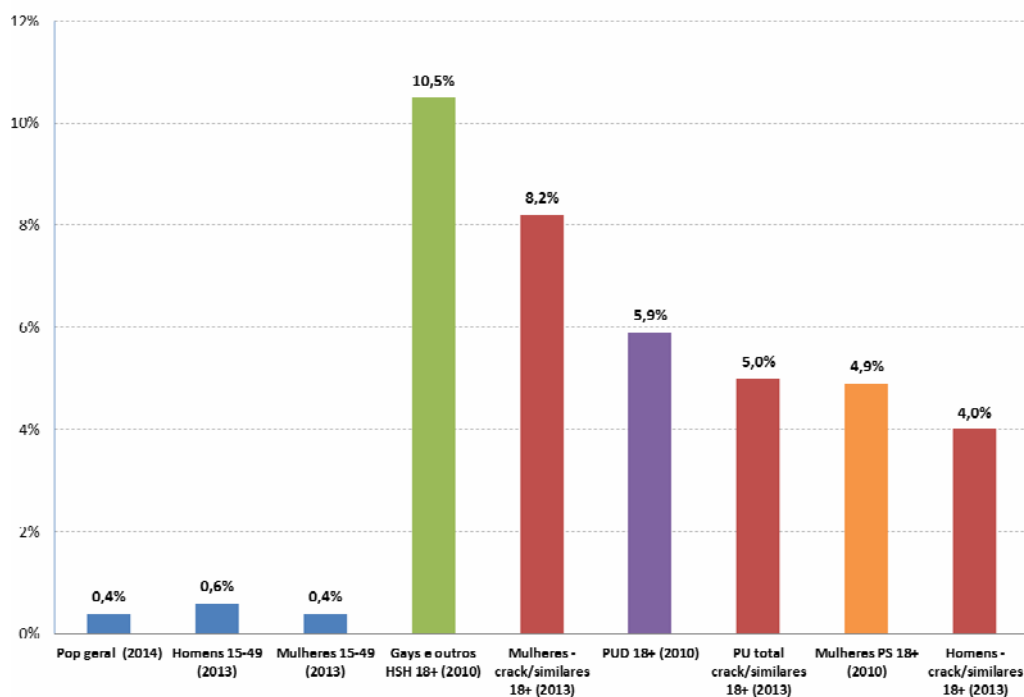
A prevalência da infecção pelo HIV no Brasil, na população geral, encontrava-se em 0,4% em 2014. Entre mulheres e homens de 15 a 49 anos, por sua vez, as prevalências eram de 0,4% e 0,6%, respectivamente⁵.

Todavia, no Brasil, a epidemia de HIV é considerada concentrada em determinados segmentos populacionais, com maior chance de exposição ao HIV e transmissão do vírus: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas transexuais e travestis.

Estudos realizados no Brasil demonstraram taxas de prevalência de HIV mais elevadas nestes subgrupos populacionais, quando comparadas às taxas observadas na população geral: 4,9% entre mulheres profissionais de sexo⁶; 5,9% entre pessoas que usam drogas (exceto álcool e maconha)⁷; 10,5% entre gays e homens que fazem sexo com outros homens (HSH)⁸ e 31,2% entre pessoas transexuais⁹. Em estudo representativo para o país com pessoas que usam *crack* e similares¹⁰, foi verificada prevalência de infecção do HIV de 5%. No entanto, ao se fazer o recorte entre mulheres e homens neste estudo, constataram-se prevalências de 8% e 4%, respectivamente, conforme a Figura 1.



FIGURA 1 – PREVALÊNCIA DE HIV POR SUBGRUPOS POPULACIONAIS NO BRASIL.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIACIENTÍFICA

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela SVS sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da PrEP, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), como profilaxia oral pré-exposição ao HIV, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pessoas sob maior risco de adquirir o HIV
Intervenção (tecnologia)	Profilaxia oral pré-exposição ao HIV, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg)
Comparação	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Infecção pelo HIV; Eventos adversos, Resistência aos medicamentos e Comportamento sexual
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) quando comparado ao placebo reduz o risco de adquirir a infecção pelo HIV em pessoas sob alto risco?

População

No Brasil, a epidemia de HIV é considerada concentrada em determinados segmentos populacionais, com maior chance de exposição ao HIV e transmissão do vírus: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas transexuais e travestis.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a oferta de PrEP oral para casais sorodiscordantes e homens que fazem sexo com homens¹¹ e, mais recentemente em 2014, tais recomendações foram introduzidas em sua publicação sobre prevenção para populações-chave, com ênfase a HSH¹².

Deste modo, as populações sob maior risco de se infectar pelo HIV, e, portanto, prioritárias para uso desta nova tecnologia, são gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH); pessoas transexuais; profissionais do sexo e, ainda, pessoas em parcerias sorodiscordantes.

Intervenção

A tecnologia sob avaliação, tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), é de natureza preventiva, uma vez que consiste no uso de antirretrovirais em pessoas não infectadas pelo HIV, previamente à exposição.

Os antirretrovirais tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), em dose diária de um comprimido, pertencem a classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos



de nucleosídeos e demonstram segurança e eficácia como PrEP, quando comparado ao placebo, em reduzir o risco de pessoas sob risco aumentado de adquirir a infecção pelo HIV.

Comparador

A tecnologia foi avaliada comparada a placebo, contudo a PrEP sempre é indicada como uma estratégia adicional de prevenção, em conjunto com outras tecnologias já disponíveis no SUS, como preservativo, testagem regular, tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, entre outras.

Desfechos

Os resultados em saúde avaliados para a incorporação da nova tecnologia foram:

- Risco de infecção pelo HIV;
- Presença de eventos adversos;
- Resistência aos medicamentos e
- Mudança no comportamento sexual de risco.

Tipo de estudo

Para a análise da incorporação da nova tecnologia foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR).

Termos de Busca

Usando terminologia MeSH (*Medical SubHeading terms*) e descritores em saúde (DeCS), operadores booleanos “AND” e “OR” e símbolos de truncagem “\$” ou “*”, os seguintes termos de busca foram combinados em:

- #1 “Human Immunodeficiency Virus\$” OR “Aids Virus\$” OR “Aids” OR “Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus” OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus”
- #2 “Pre Exposure Prophylaxis” OR “Pre-Exposure Prophylaxi\$” OR “PrEP”



- #3 “Tenofovir Disoproxil” OR “Tenofovir” OR “Tenofovir Disoproxil Fumarate” OR “Viread”
- #4 “Emtriva” OR “Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination” OR “Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination” OR “Truvada”
- #5 SEARCH #1 AND #2 AND #3 AND 4

Bases de dados consultadas com estratégia de busca

As buscas por informações científicas para a elaboração deste documento incluíram as seguintes bases de dados:

- CINAHL – *Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature*, disponível em <https://www.ebscohost.com/nursing/products/cinahl-databases/cinahl-complete>;
- ClinicalTrials – base de dados do *National Institute of Health*, disponível em <https://clinicaltrials.gov/>;
- Cochrane Library – base de dados da biblioteca Cochrane, disponível em <http://www.cochranelibrary.com/>;
- LILACS – *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*, disponível em <http://lilacs.bvsalud.org/en/>;
- PubMed (via EMBASE, <https://www.embase.com/login>);
- SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, disponível em <http://www.scielo.org/php/index.php>
- WHOLIS – base de dados da Organização Mundial da Saúde, disponível em <http://disei.who.int/uhtbin/cgiirsi/>,

Adicionalmente, foram incluídos resumos apresentados em congressos científicos e seminários, durante o período de 2006 até 2016, nas conferências apoiadas pela *International Aids Society* (<http://www.iasociety.org/Conferences>) e na *Conference on Retroviruses and Opportunistic Diseases* (<http://www.croiconference.org/abstracts/search-abstracts/>).



Seleção de estudos

Durante a fase de rastreamento da literatura científica, foi encontrada e selecionada uma revisão sistemática com metanálise (Fonner, 2016)¹³ que avaliou o uso de PrEP em



peessoas sob maior risco de infecção pelo HIV. O período de busca da revisão selecionada compreendeu as datas de janeiro de 2009 a abril de 2015.

Para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada¹³, foi aplicado o escore de AMSTAR¹⁴ (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php), cujo resultado encontra-se no item de avaliação da qualidade metodológica do estudo selecionado.

Caracterização do estudo selecionado

O estudo selecionado (Fonner, 2016)¹³ foi publicado em maio de 2016 e trata-se de revisão sistemática com metanálise, na qual se avaliou o uso da PrEP oral como uma nova tecnologia para prevenir a infecção pelo HIV. A metanálise foi realizada nos estudos que usaram ao menos tenofovir disoproxil fumarato (TDF) como uma estratégia adicional de prevenção para populações sob risco aumentado para infecção pelo HIV e foram avaliados: (i) eficácia da tecnologia, (ii) eventos adversos, (iii) resistência aos medicamentos, (iv) comportamento sexual, e (v) desfechos na saúde reprodutiva.

Como critério de inclusão, os estudos tinham que ser: 1) ensaio clínico randomizado (ECR), extensão aberta (OLE), ou projeto de demonstração que avaliasse PrEP oral com TDF para prevenir a infecção pelo HIV; 2) mensuração de um ou mais dos principais desfechos, comparando o uso randomizado de PrEP com placebo ou receber PrEP versus adiar o uso de PrEP (ex. PrEP postergada); e 3) ter sido publicado em revista científica especializada (*peer-reviewed journals*) ou apresentado em conferências científicas entre janeiro de 1990 e abril de 2015.

Foram analisados 18 estudos, destes, 15 ECR e 3 OLE observacionais ou projetos de demonstração (Figura 2 e Tabela 1). Foram incluídos no total 19.491 participantes, destes, 11.901 receberam PrEP, com um período de seguimento variando de 24 semanas a cinco anos.

No que se refere ao esquema de PrEP utilizado, 14 estudos utilizaram a combinação TDF/FTC como PrEP e quatro avaliaram PrEP como TDF (três desses últimos apenas entre casais heterossexuais).

Importante ressaltar, ainda, que dentre os estudos analisados na metanálise, o de Grant *et al*¹⁵ incluiu centros de pesquisa no Brasil, investigando a eficácia de PrEP entre homens que fazem sexo com homens (HSH) nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo.



Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise (FONNER *ET AL*)¹³

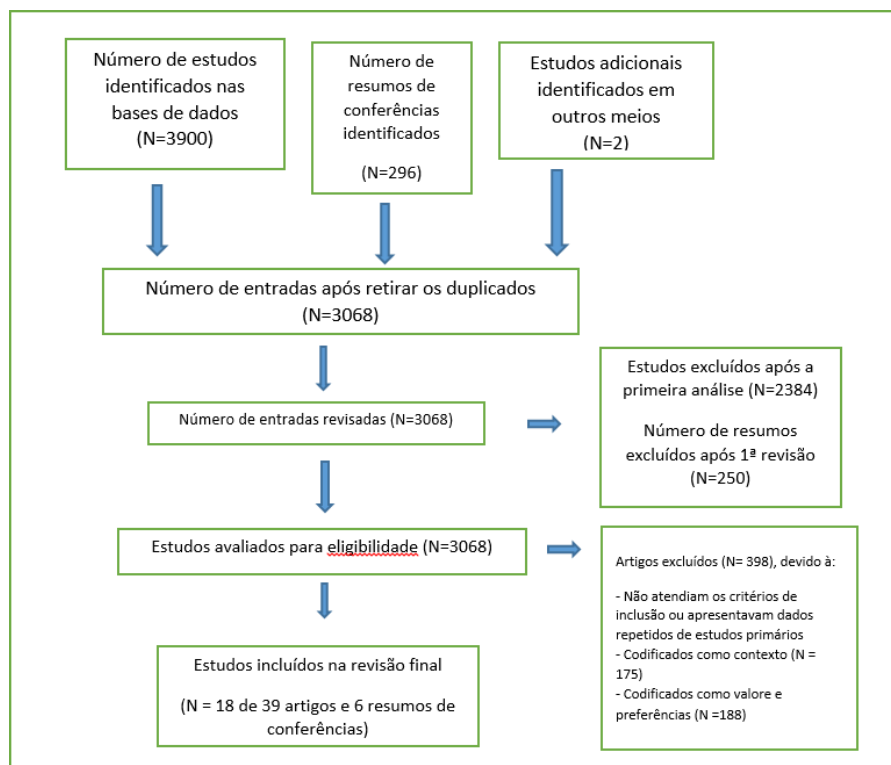




TABELA 2 – LISTA DE ESTUDOS CLÍNICOS INCLUÍDOS*

Tabela 1 : Lista de Estudos Incluídos									
Estudo	Desenho	Regime de PrEP	Dose de PrEP e comparativo	Nível de adesão no estudo	Modo primário de transmissão do HIV	Localidade	População estudada	Sexo Biológico e idade (média)	Número de Participantes
ADAPT HPTN067 ⁴⁴	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X PrEP não-diária	93,4% a 53,1%(variando por semana e grupo estudado)	Vaginal	África do Sul	Mulheres	Idade: 26 anos (18-52) Sexo: 100% Feminino	179
Bangkok Tenofovir Study ^{21, 23, 39}	ECR	TDF	PrEP diária X Placebo	67%	Vaginal/ peniano	Tailândia	Pessoas que usam drogas injetáveis	Idade: 31 anos (20-59) Sexo: 80% Masculino	2413
Bangkok Tenofovir OLE ⁴⁵	Coorte	TDF	TDF diária	Não reportado	Vaginal/ peniano	Tailândia	Pessoas que usam drogas injetáveis	Idade: 39 anos Sexo: 80% Masculino	787
CDC Estudo de segurança ^{26, 35, 38}	ECR	TDF	PrEP imediata/postergada X Placebo imediato/postergado	94%	Retal	EUA	HSH	Idade: 18-60 anos Sexo: 100% Masculino	400
FEM-PREP ²⁴	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo	37%	Vaginal	Tanzania, África do Sul e Quênia	Mulheres	Idade: 24,2anos (18-35) Sexo: 100% Feminino	2056
Ipergay ⁴⁶	ECR	TDF/FTC	PrEP intermitente X Placebo	Não reportado	Retal	França e Canadá	HSH	Idade: não reportada Sexo: 100% Masculino	400
iPreX ¹⁷	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo	51%	Retal	Peru, Equador, África do Sul, Brasil, Tailândia e EUA	HSH e mulheres transgênero	Idade: 18-67 anos Sexo: 100% Masculino (nascimento); 1% Feminino (identidade de gênero)	2499
iPreX/EUA-OLE ³⁶	Coorte	TDF/FTC	PrEP diária X Não uso de PrEP	71%	Retal	Peru, Equador, África do Sul, Brasil, Tailândia e EUA	HSH e mulheres transgênero	Idade: 18-24anos (20%); 25-29anos (27%); 30-39anos (31%); >40 anos (22%); Sexo: 100% Masculino	1603
IAVI Quênia ⁴⁷	ECR	TDF/FTC	PrEP diária/intermitente X Placebo diário/intermitente	Não reportado	Retal	Quênia	HSH e mulheres profissionais do sexo	Idade: 26 anos (18-49); Sexo: 5 Feminino; 67 Masculino	72
IAVI Uganda ⁴⁰	ECR	TDF/FTC	PrEP diária/intermitente X Placebo diário/intermitente	Não reportado	Vaginal/ peniano	Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 33 anos (20-48); Sexo: 50% Feminino; 50% Masculino	72
Partners PrEP ^{18,37}	ECR	FTC/TDF e TDF (dois braços ativos)	PrEP diária X Placebo	81%	Vaginal/ peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 18-45 anos; Sexo: 61 - 64% Masculino (dependendo do grupo)	4747 casais
Partners PrEP ²⁰ (estudo de continuidade)	ECR	TDF/FTC e TDF (dois braços ativos)	TDF diário X FTC/TDF	89% (1o mês) a 65% (36o mês)	Vaginal/peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 28-40 anos; Sexo: 62 - 64% Masculino (dependendo do grupo)	4410 casais
Partners ⁴⁷ (Projeto Demonstrativo)	Coorte	TDF/FTC	PrEP diária	Não reportado	Vaginal/peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade e sexo não reportados	1013 casais
Projeto PrEPARE ³⁴	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo X sem comprimido	63,2% (4asemana) a 20% (24a semana)	Retal	EUA	HSH jovens	Idade: 19,97anos (18-22); Sexo: 100% Masculino	58
PROUD ³³	ECR	TDF/FTC	PrEP imediata X PrEP postergada	Não reportado	Retal	Inglaterra	HSH	Idade: 35 anos; Sexo: 100% Masculino	545
TDF2 ^{25, 29}	ECR	FTC/TDF	PrEP diária X Placebo	80%	Vaginal/peniano	Botsuana	Homens e mulheres heterossexuais	Idade: 18-39 anos; Sexo: 45,8% Feminino; 54,2% Masculino	1219
VOICE ¹⁹	ECR	TDF/FTC e TDF (dois braços ativos)	PrEP diária X Placebo	30%	Vaginal	África do Sul, Uganda e Zimbábue	Mulheres	Idade: 24 anos (18-40); Sexo: 100% Feminino	4969
Estudo de Segurança na África Ocidental ^{32, 49}	ECR	TDF	PrEP diária X Placebo	Não reportado	Vaginal	Nigéria, Camarões e Gana	Mulheres	Idade: 18-34 anos; Sexo: 100% Feminino	936

*Adaptado de Fonner *et al.*¹³



Avaliação da qualidade metodológica do estudo selecionado

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada, Fonner *et al*¹³, baseou-se na aplicação do escore de AMSTAR¹⁴, que é uma ferramenta para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Os resultados e comentários da avaliação encontram-se na tabela 2.

TABELA 3 – TABELA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA

Questão 1	Resposta
1. Um projeto foi definido a priori? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
Comentário	
Conforme trecho da introdução: “(...) <i>To date, no systematic assessment of PrEP’s effectiveness across populations exists. We conducted this systematic review and meta-analysis of the effectiveness of oral PrEP containing TDF for all people at substantial risk of HIV.(...)</i> ” e critérios de inclusão descritos na seção métodos: “(...) <i>For inclusion, a study had to: 1) be a randomized controlled trial (RCT), an open-label extension (OLE), or a demonstration project evaluating oral PrEP containing TDF to prevent HIV infection; 2) measure one or more key outcomes, comparing those randomized to PrEP versus placebo or those receiving PrEP versus no PrEP use (i.e., delayed PrEP); and 3) be published in a peer-reviewed journal or presented at a scientific conference between January 1, 1990 and April 15, 2015.(...)</i> ”	
Questão 2	Resposta
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	() Sim (X) Não () Sem resposta () Não aplicável
Comentário	
Não foi possível replicar a seleção de estudos, porque não foi disponibilizada a estratégia de busca. Havia dois avaliadores independentes, no entanto não foram apresentados critérios para resolução das divergências.	
Questão 3	Resposta
Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
Comentário	
Sim, de acordo com o descrito na seção métodos: “(...) <i>Our search strategy included electronic databases, scientific conference websites and secondary searching of included studies. We searched PubMed, CINAHL, and EMBASE using predetermined search terms (available from authors upon request). For conferences, we searched abstracts from the International Aids Conference (IAC), Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention (IAS), and Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). For IAS/IAC, we searched conferences from 2006-2014. For CROI, only abstracts from 2014 and 2015 were</i>	



publicly available. We also conducted iterative secondary reference searching on all included studies”.

Questão 4	Resposta
O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Comentário

Não há menção de busca de literatura cinzenta

Questão 5	Resposta
Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Comentário

Foi apresentada a lista de estudos incluídos, de acordo com Figura 1 (fluxograma PRISMA), mas não a lista de estudos excluídos.

Questão 6	Resposta
Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Comentário

Sim, de acordo com a tabela 1 – lista de estudos incluídos

Questão 7	Resposta
A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? “ <i>A priori</i> ”, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Comentário

Não há menção à avaliação da qualidade dos estudos, embora não se tenha tido acesso a eventuais anexos da publicação

Questão 8	Resposta
A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Comentário

Sim, conforme trecho da conclusão: “(...) *Findings demonstrate oral PrEP containing TDF is effective in reducing risk of HIV infection among various populations. There is little evidence of risk compensation and adverse safety events. For outcomes with few events, including drug resistance and reproductive health outcomes, active surveillance is needed. Surveillance for safety is also warranted for PrEP users not adequately represented in clinical trials, including adolescents, people with underlying comorbidities*



affecting renal function, and transgender people. PrEP uptake and adherence among people at substantial risk for HIV are key determinants of impact. (...)

Questão 9	Resposta
Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I ²). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?)	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável

Comentário

Sim, de acordo com Tabela 3 e Tabela 4

Questão 10	Resposta
A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).	() Sim (X) Não () Sem resposta () Não aplicável

Comentário

Não houve avaliação do viés de publicação.

Questão 11	Resposta
Foram declarados os conflitos de interesses? As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável

Comentário

Sim, de acordo com a menção na seção de agradecimentos: "(...) *We also thank the Bill & Melinda Gates Foundation for providing funding for this effort (...)*"

Escore obtido: 6/11

Embora o escore AMSTAR não tenha sido desenvolvido para fornecer dados quantitativos, o resultado obtido pela revisão sistemática de Fonner *et al*¹³ não invalida os seus achados, uma vez que houve avaliação de heterogeneidade dos estudos, utilização da qualidade dos estudos na formulação de conclusões e inclusão das características dos estudos. As possíveis falhas na busca de estudos potencialmente elegíveis foram resolvidas através de contato com o autor do estudo, realizando nova busca em bases de dados indexadas e aumentando o período de cobertura da pesquisa, até 15 de julho de 2016, sem restrição de língua ou tipo de estudo.



Síntese do resultado por desfecho

i. Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV foi mensurada em 11 ECR comparando PrEP ao placebo, 3 ECR comparando PrEP a “não-PrEP” (ex: PrEP postergada, ou “sem comprimidos”) e em três estudos observacionais.

Entre os estudos controlados por placebo (Tabela 3, Figura 3), o resultado da metanálise demonstrou redução de 51% do risco de adquirir a infecção pelo HIV comparando PrEP ao placebo (Risco Relativo (RR)= 0,49, IC 95% :0,33 a 0,73, p=0,001).

Resultados da meta-regressão sugerem que a adesão é um fator significativo da eficácia da PrEP (coeficiente de regressão=-0,02, p<0,001) (Tabela 3, Figura 3). Quando estratificada pela adesão, a heterogeneidade geral foi reduzida fortemente. PrEP foi mais eficaz em estudos com adesão mais alta, nos quais o risco de adquirir HIV foi reduzido em 70% (RR=0,30, IC 95%: 0,21 a 0,45, p<0,001).

A redução na incidência de HIV também foi encontrada em estudos observacionais (Tabela 4).

Quando estratificada pelo modo de transmissão do HIV, PrEP mostrou eficácia semelhante entre os grupos (coeficiente= 0,47, p=0,36) (Tabela 3). O risco relativo de adquirir o HIV comparando PrEP ao placebo nas exposições retais foi de 0,34 (IC 95%: 0,50 a 0,80; p=0,01) e de 0,54 (IC 95%:0,32 a 0,90, p=0,02) para exposições penianas/vaginais.

A Tabela 5 indica a redução de risco pelo uso de PrEP por grupos populacionais nos oito principais estudos de eficácia realizados mundialmente.

Com relação à efetividade, não foi encontrada diferença significativa entre sexo, regimes e doses. Contudo, o uso de PrEP intermitente foi limitado a um estudo.

Entre os diferentes regimes de PrEP (TDF x TDF/FTC), resultados da meta-regressão sugerem que PrEP com tenofovir isoladamente é tão eficaz quanto regimes com a associação entre TDF/FTC (meta-regressão - valor de p=0,88). A constatação de que TDF e TDF/FTC tem eficácia comparável em metanálise é consistente com dois ensaios clínicos controlados por placebo que compararam os regimes diretamente em populações heterossexuais^{16,17} e com um estudo comparando os dois regimes de PrEP, também entre casais heterossexuais¹⁸.

Em apenas um estudo (“US Safety” - Estudo de Segurança do CDC) se avaliou PrEP exclusivamente com TDF entre homens que fazem sexo com homens, com poucos eventos



observados, não gerando informação necessária para embasar a recomendação do uso exclusivo de TDF como PrEP para HSH e/ou extrapolar para pessoas transexuais e travestis.

Não há informações de estudos sobre PrEP nos quais se avalie a possibilidade de utilização de lamivudina (3TC), um antirretroviral da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo como alternativa a FTC, ainda que estudos de eficácia para tratamento de HIV demonstrem que 3TC e FTC sejam equivalentes para supressão viral.

TABELA 4 – RESULTADOS DA METANÁLISE E METARREGRESSÃO AVALIANDO EFETIVIDADE DE PREP*

Tabela 3: Resultados da Metanálise avaliando a efetividade de PrEP para prevenção do HIV em subgrupos e resultados da metaregressão avaliando o impacto de características de subgrupos na efetividade

Análise	Resultados da Metanálise					Resultados da Metaregressão (MR)		
	Núm. de estudos	N Total	RR (95% IC)	Valor-p	I ²	Coefficiente da MR	Erro standard MR	Valor-p MR
ECR comparando PrEP x Placebo								
Total	10	17423	0,49 (0,33 - 0,73)	0,001	70,9	(--)	(--)	(--)
Modo de transmissão								
Retal	4	3166	0,34 (0,15-0,80)	0,01	29,1	ref	(--)	
Vaginal/peniana	6	14252	0,54 (0,32-0,90)	0,02	80,1	0,47	0,51	0,36
Adesão								
Alta (>70%)	3	6149	0,30 (0,21-0,45)	<0,001	0	-1,14	0,23	
Média (41-70%)	2	4912	0,55 (0,39-0,76)	<0,001	0	-0,55	0,21	<0,001
Baixa (<40%)	2	5033	0,95 (0,74 - 1,23)	0,7	0	ref	(--)	0,01
Sexo biológico								
Masculino	7	8704	0,38 (0,25-0,60)	<0,001	34,5	ref	(--)	
Feminino	6	8714	0,57 (0,34-0,94)	0,03	68,3	0,46	0,35	0,19
Idade								
< 25 anos	3	2997	0,71 (0,47-1,06)	0,09	20,5	ref	(--)	
> 25 anos	3	6291	0,45 (0,22 - 0,91)	0,03	72,4	0,45	0,42	0,29
Regime								
TDF	5	8619	0,49 (0,28-0,86)	0,001	63,9	ref	(--)	
FTC/TDF	7	11381	0,51 (0,31-0,83)	0,007	77,2	0,06	0,4	0,88
Dose								
Diária	8	16951	0,54 (0,36-0,81)	0,003	73,6	ref	(--)	
Intermitente	1	400	0,14 (0,03-0,63)	0,01	0	-1,32	0,9	0,14
ECR comparando PrEP X não-PrEP								
Total	2	723	0,15 (0,05-0,46)	0,001	0	(--)	(--)	(--)

*Adaptado de Fonner *et al.*¹³



TABELA 5 – RESULTADOS DE INFECÇÃO PELO HIV EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS*

Tabela 4: Resultados de infecção pelo HIV em Estudos Observacionais				
Estudo	N	Tx de incidência de HIV não-PrEP	Tx de incidência de HIV - OLE PrEP	Comparação
Bangkok Tenofovir OLE	787	0,7 infecções/100 PY (95% CI:0,5-1,0)	0,5 infecções/100 PY (95% CI:0,02-2,3)	Braço placebo do OLE
iPrEX OLE	1603	2,6 infecções por 100PY (95% CI:3,2-7,6)	1,8 infecções por 100 PY (95% CI:1,3,2-2,6)	Não-PrEP X PrEP
Partners Demonstrativo	1013	5,3 infecções por 100PY (95% CI:3,2-7,6)	0,2 infecções por 100 PY (95% CI:0,0-1,3)	Simulada para OLE

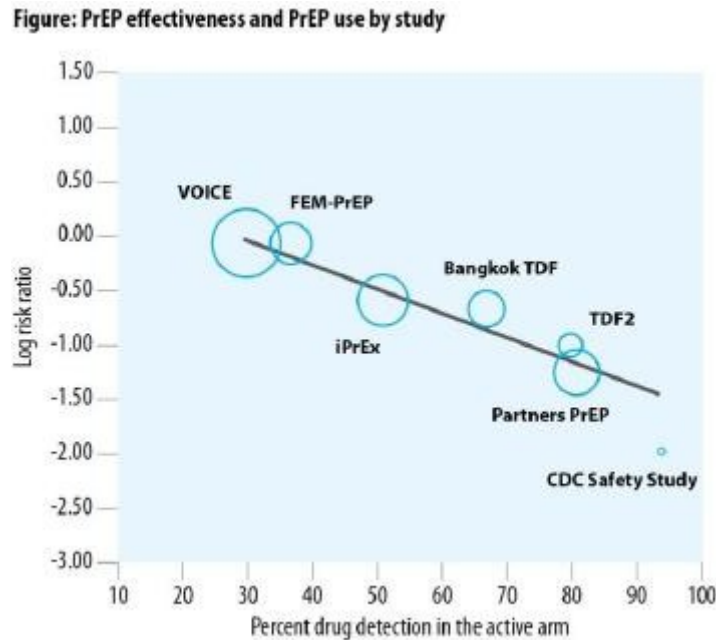
*Adaptado de Fonner *et al.*¹³

TABELA 6 – USO DE PREP E REDUÇÃO DE RISCO ENTRE POPULAÇÕES

ESTUDOS (ECR)	POPULAÇÃO	REDUÇÃO DE RISCO GERAL AO HIV
IPREX	HSH E MULHERES TRANS	44%
PARTNERS PREP	HOMENS/ MULHERES	84% / 66%
TDF2	HOMENS E MULHERES	62%
BAGKOK TDF	PESSOAS QUE USAM DROGAS INJETÁVEIS	49%
IPERGAY	HSH	86%
PROUD	HSH	86%
FEM- PREP	MULHERES	6%
VOICE	MULHERES	-4%



FIGURA 3 - EFETIVIDADE E USO DE PREP POR ESTUDO*



*Fonner *et al.*¹³

ii. Eventos adversos

Dados sobre eventos adversos foram apresentados em 10 ECR controlados por placebo. Nestes estudos, a proporção de eventos adversos comparando PrEP ao placebo foi similar (OR=1,01; IC 95%: 0,99 a 1,03; p=0,27). Não foram observadas diferenças entre os subgrupos estratificados por modo de transmissão, adesão, sexo, regime, dose ou idade (Tabela 6).

Em 11 ECR controlados por placebo nos quais se registraram qualquer evento adverso grau 3 ou 4, a proporção de eventos não foi diferente entre os grupos de PrEP e placebo (RR=1,02, IC 95%: 0,92 a 1,13, p=0,76). Não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos avaliados (Tabela 6).

Em vários estudos reportaram-se reduções pequenas e subclínicas da função renal entre os usuários de PrEP^{19,20}, contudo na maioria das vezes a função renal retornou ao normal após a interrupção de PrEP. Adicionalmente, em alguns estudos se reportaram redução pequena e subclínica da função hepática^{21,22} e da densidade mineral óssea durante uso da PrEP^{23,24}.



Ainda assim, a profilaxia apresenta uma relação risco-benefício favorável, pois na ausência de PrEP e uma vez infectado pelo HIV, o vírus apresenta toxicidade óssea direta²⁵, que combinada com a terapia antirretroviral ao longo da vida está associada à 3 a 4 vezes maior perda de densidade mineral óssea em comparação com PrEP²⁶.

TABELA 7 – RESULTADOS DA METANÁLISE SOBRE EVENTOS ADVERSOS DE PREP*

Tabela 5: Resultados da Metanálise sobre os efeitos de PrEP em qualquer evento adverso									
Análise	Qualquer evento adverso					Qualquer evento adverso 3 ou 4			
	Núm. de estudos	RR pooled/ partilhado (95% IC)	valor - p	I ²		Núm. de estudos	RR pooled/ partilhado (95% IC)	valor - p	I ²
ECR comparando PrEP x Placebo									
Total	10	1,01 (0,99-1,03)	0,27	38,1		11	1,02(0,92-1,13)	0,76	16,5
Modo de infecção									
Retal	3	1,01 (0,97-1,06)	0,6	6		5	1,09(0,84-1,41)	0,52	19
Vaginal/peniana	7	1,01 (0,99-1,04)	0,39	51,6		6	1,00(0,88-1,15)	0,96	28,9
Adesão									
Baixa	2	0,97 (0,87-1,08)	0,6	85,6		2	1,08(0,71-1,64)	0,71	58
Média	2	1,01 (0,98-1,04)	0,46	13,9		2	0,95(0,82-1,10)	0,48	0
Alta	2	1,02 (0,99-1,04)	0,23	28,4		3	1,05(0,78-1,39)	0,76	51,9
Sexo biológico									
Masculino	2	1,00 (0,98-1,03)	0,85	0		4	1,07(0,83-1,39)	0,59	22,8
Feminino	3	1,00 (0,92-1,07)	0,92	80,2		2	1,08(0,71-1,64)	0,71	58
Regime									
TDF	4	0,98 (0,92-1,04)	0,47	88,5		3	0,95(0,80-1,13)	0,56	54,1
FTC/TDF	8	1,02 (1,00-1,04)	0,06	0		10	1,07(0,94-1,21)	0,32	17,4
Dose									
Diária	9	1,00 (0,97-1,03)	0,78	65,6		9	1,01(0,91-1,13)	0,81	21,2
Intermitente	3	1,05 (0,99-1,11)	0,14	0		3	1,14(0,60-2,18)	0,7	0
Idade									
Não houve dado estratificado por idade									
ECR comparando PrEP x Não-PrEP									
Total	Não houve dado reportado (PROUD e Estudo de Segurança CDC)								

*Adaptado de Fonner *et al.*¹³

iii. Resistência ao medicamento

Em seis estudos foram mensurados e reportados casos de resistência a TDF ou FTC, identificadas usando exames de genotipagem padronizados^{15-17,21,22,27}. Nesses estudos, oito indivíduos (18%) entre 44 com infecção aguda pelo HIV no momento da seleção apresentaram mutações de resistência ao TDF ou FTC, compreendendo duas mutações entre os randomizados para o grupo do placebo e seis para o grupo de PrEP.



Adicionalmente, seis casos (2%) de resistência ao TDF ou FTC ocorreram entre 533 casos de infecção pelo HIV nos braços do estudo pós randomização, incluindo cinco mutações ao FTC entre os randomizados para PrEP e uma mutação no braço placebo.

Quando comparado PrEP (qualquer regime) e o placebo, o risco de desenvolver mutações de resistência ao TDF e/ou FTC, entre aqueles com infecção aguda no momento da inclusão no estudo, é significativamente maior no grupo de PrEP versus o do placebo (RR= 3,34; IC 95%: 1,11 a 10,06; p=0,03).

Entre os participantes que soroconverteram após a randomização, infecção resistente a FTC ou TDF foi incomum, deixando pouco poder para acessar o risco relativo. Nenhum dos indivíduos que soroconverteram apresentaram resistência a TDF em ambos os braços. Não houve aumento estatisticamente significativo na proporção de novas infecções com mutações de resistência a FTC e TDF comparando PrEP e placebo (RR= 3,14; IC 95%: 0,53 a 18,52; p=0,21) entre os que apresentaram soroconversão ao HIV após a randomização. Os resultados não diferem significativamente quando estratificados por tipo de mutação e regime de PrEP.

A revisão sistemática de literatura apresentada aponta, ainda, que se não houvesse a opção de PrEP, mais infecções por HIV ocorreriam, o que acarretaria, com a terapia ao longo da vida, um risco anual de resistência ao medicamento variando entre 5% e 20%. Espera-se que os níveis de resistência a drogas que possam vir a ocorrer por prevenção da infecção pelo HIV com PrEP sejam menores do que se o HIV não for controlado, como previsto por modelagem matemática^{28,29}.

iv. Comportamento sexual

O uso de preservativo foi reportado em cinco ECR comparando PrEP e placebo^{15-17,22,30}, em três ECR comparando PrEP e não PrEP³¹⁻³³, um estudo observacional³⁴ e em uma análise longitudinal³⁵. Devido à heterogeneidade nas metodologias para quantificação de uso de preservativos entre os estudos, não foi possível realizar metanálise. No entanto, demonstra-se consistentemente não haver diferença no uso de preservativos entre os braços e ainda aumento no uso do preservativo em outros estudos. Entre os estudos em que se comparam PrEP com não-PrEP, que refletem com mais precisão cenários da vida real do que ECR controlados com placebo, também não foi encontrada nenhuma mudança no uso de preservativos em ambos os braços ou discreto aumento no uso de preservativos ao longo do tempo^{32,33,36}.



Em oito ensaios controlados por placebo, dois ECR de comparação entre PrEP com não-PrEP e três estudos observacionais foi examinado o número de parcerias sexuais. Assim como no uso do preservativo, dada à heterogeneidade, não foi possível realizar metanálise. No entanto, nos resultados entre os estudos não foi observada nenhuma evidência de que a PrEP tenha impactado no número relatado de parcerias sexuais. Entre os ECR controlados por placebo, muitos encontraram ainda pequenas reduções no número de parceiros sexuais relatadas ao longo do tempo^{22,27,37} ou nenhuma mudança entre os braços dos estudos^{15,16,38}.

Qualidade da evidência

A qualidade da evidência é alta para os quatro desfechos analisados (a saber: infecção pelo HIV; eventos adversos, resistência aos medicamentos e comportamento sexual), indicando eficácia, segurança e efetividade da incorporação do TDF/FTC como esquema preferencial para PrEP entre pessoas sob maior risco de infecção pelo HIV.

7. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

- ***Preço unitário***

PrEP como Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina (FTC) 200mg:

Preço unitário considerado: US\$ 0,75/comprimido (US\$ 276,00/profilaxia/ano), conforme proposta da Gilead®, de janeiro de 2016.

- ***Estimativa de necessidade/capacidade de uso de PrEP***

Em estudo sobre estimativa da porcentagem e número de adultos com indicação para PrEP nos EUA³⁹, em 2015, apontou-se que, entre homens que fazem sexo com homens, com idade de 18-59 anos e que reportaram atividade sexual nos últimos 12 meses, aproximadamente 25% teriam indicação para PrEP, comparativamente à cerca 18% das pessoas que usam drogas injetáveis e 0,4% dos adultos heterossexuais ativos. Tais porcentagens de indicação de PrEP são consistentes com os números de novas infecções pelo HIV entre esses mesmos grupos.



Ainda assim, a proposição de estimativas de número de beneficiários para PrEP apresenta uma série de limitações, a saber: (i) dificuldade em definição do número de pessoas pertencentes a esses grupos mais vulneráveis e (ii) dificuldade em identificar aqueles com práticas sexuais de maior risco, como o não-uso de preservativos ou parcerias múltiplas. Essas definições são inerentemente complexas devido ao fato de pertencerem a grupos mais discriminados e estigmatizados socialmente e, também, à falta de indicadores de base populacional sobre as práticas de risco desses grupos.

No cenário brasileiro, estima-se a necessidade de cerca de 7.000 profilaxias para o primeiro ano de implementação de PrEP, em um universo de cerca de 33.800 ao longo de 5 anos.

Esse quantitativo de profilaxias foi estabelecido de acordo com estimativa de necessidade e capacidade de iniciar uso de PrEP, tendo como base populacional o grupo de HSH e levando em consideração os últimos dados do IBGE; de estudo de prevalência de HIV entre HSH⁸ e dados do estudo demonstrativo de PrEP em curso no país (PrEP Brasil)⁴⁰. O racional da estimativa encontra-se anexo a este documento (**Anexo 1**).

Considerando o câmbio a R\$3,94 (indicação SPO/MS para 2017), estimamos a aquisição de 2.520.000 comprimidos no valor total de R\$ 7.612.080,00, de forma a possibilitar a cobertura estimada de 7.000 profilaxias por cerca de 12 meses.

Esse número de profilaxias condiz também com a possibilidade de atendimento de pelo menos um serviço de referência em todas as unidades federativas/regiões metropolitanas, aptos a realizar PrEP de acordo com o recente PCDT, e segue a tendência de inclusão de usuários no primeiro ano, tal como outros países⁴¹.

- ***Custo-efetividade***

Estudo apresentado por pesquisadores da Fiocruz⁴², na última Conferência Internacional de Aids, utilizou o modelo internacional de prevenção e tratamento do HIV (*Cost-Effectiveness of Preventing Aids Complications* - CEPAC) para simular resultados clínicos, custos e a razão incremental de custo-efetividade (RICE) do uso de TDF/FTC diário por HSH e mulheres transgênero sob alto risco no Brasil, com as seguintes características:

- Tipo de estudo: Análise custo-efetividade incremental
- Tecnologia/intervenção: PrEP diária, na forma de TDF/FTC
- Comparador: sem-PrEP



- População-alvo: HSH e mulheres transexuais
- Desfecho avaliado: risco de infecção pelo HIV durante a vida e anos de vida salvos
- Horizonte temporal: "lifetime"/expectativa de vida da coorte
- Duração de cada ciclo: 1 mês
- Taxa de desconto: 3%
- Perspectiva: SUS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
- Modelo: *Cost-Effectiveness of Preventing Aids Complications* (CEPAC)-International
- Tipos de custos usados no modelo: drogas (antirretrovirais, PrEP, profilaxias para infecções oportunistas, tratamento de infecções oportunistas), testagem (teste anti- HIV, creatinina, CD4, carga viral), consultas.
- Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose: 365 comprimidos anuais (1 dose ao dia)
- Busca por evidência: busca na literatura
- Origem dos dados econômicos: Departamentode DST, Aids e Hepatites Virais/Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Infectologia/Fiocruz
- Origem dos dados de efetividade: ECR
- Razão de custo-efetividade incremental: US\$ 460/ano de vida salvo (2015)
- Análise de sensibilidade: Sim, one-way e multi-way
- Resultado das análises de sensibilidade: Resultados são robustos à variação dos principais parâmetros, incluindo eficácia e custo de PrEP, idade inicial da coorte, frequência de testagem para o HIV na estratégia PrEP e sem-PrEP. PrEP foi mais efetiva e barata que sem-PrEP quando a eficácia foi $\geq 98\%$, a incidência foi ≥ 8.1 infecções/100 pessoas-ano, e quando PrEP só foi usada até a idade de 50 anos. PrEP se tornou não custo efetiva (RICE > PIB per capita) quando a incidência foi ≤ 0.43 infecções/100 pessoas-ano.

Na comparação de PrEP versus "sem-PrEP", o uso de PrEP diminuiu risco de infecção pelo HIV durante a vida em 80%. O uso de PrEP também aumentou a expectativa de vida descontada de 20,7 anos sem-PrEP para 23,0 anos com PrEP, ou seja, de 2,3 anos e aumentou os custos médicos ao longo da vida de US\$ 4,090 sem-PrEP para US\$ 5,130 com PrEP. A RICE de PrEP foi de US\$ 460 por ano de vida ganho. Se definirmos uma estratégia como custo-



efetiva segundo a sugestão da Organização Mundial de Saúde (ou seja, uma estratégia é custo-



efetiva se sua RICE < PIB per capita), PrEP no contexto do Brasil pode ser considerada custo-efetiva pois US\$ 460/ano de vida ganho correspondem a <4% do PIB per capita do Brasil.

PrEP permaneceu custo-efetiva sob a variação de outros parâmetros-chave, incluindo seu custo e eficácia, a idade inicial da coorte e a frequência de testes de HIV. Quando PrEP foi utilizado até 50 anos de idade somente (em contraposição ao cenário base no qual se assumiu o uso de PrEP por toda a vida), não só PrEP aumentou a expectativa de vida como também diminuiu os custos médicos, de modo que gerou uma economia dos recursos. Em contrapartida, quando a incidência do HIV foi $\leq 0,24$ infecções/100 pessoas-ano, a RICE de PrEP excedeu o PIB per capita do Brasil, tornando-se não custo-efetivo.

Os autores concluem que PrEP é custo-efetiva entre HSH e mulheres transgêneros de alto risco no Brasil. Esses resultados reforçam outros resultados positivos já encontrados nos estudos demonstrativos de PrEP e justificam a implementação de uma política de PrEP para essas populações sob risco aumentado para o HIV no país.

Apesar do estudo em questão não abarcar todas as populações prioritárias para PrEP segundo as recomendações brasileiras, seus dados apontam que PrEP deixa de ser custo-efetiva apenas quando a incidência de HIV for $\leq 0,43\%$. Nesse sentido, poderíamos extrapolar o custo-efetividade do uso da PrEP para as demais populações que apresentam prevalências ao HIV superior a 4,9%, tal como é a característica da epidemia concentrada brasileira.

Outros estudos de custo-efetividade⁴³ internacionais também apoiam o uso de PrEP em populações com alta incidência, para se alcançar menores taxas de detecção do HIV.

Estudos utilizando modelagens para calcular impacto do uso de PrEP, entre HSH sob alto-risco nos EUA, indicam que com 50% de cobertura e adesão à PrEP, poder-se-ia reduzir as infecções pelo HIV em 29% em 20 anos⁴⁴. Outro modelo de impacto do uso de PrEP por heterossexuais em Botswana, onde já se alcançou altos níveis de supressão viral entre pessoas que vivem com HIV, estima-se que o uso de PrEP poderia reduzir ao menos 39% de novas infecções em um período de 10 anos⁴⁵.

Cabe destacar, mais uma vez, que PrEP é uma estratégia complementar a outros métodos de prevenção ao HIV, que incluem diagnóstico precoce e tratamento da infecção pelo HIV para atingir supressão viral e o uso consistente de preservativo, para citar alguns. Nesse sentido, PrEP não é a única estratégia de prevenção disponível a essas populações de maior risco, mas parte importante para um desfecho protetor.



8. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

No contexto global, a associação de tenofovir e entricitabina como profilaxia pré-exposição foi aprovada pelas agências reguladoras nos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) em julho de 2012, no Quênia e na África do Sul em dezembro de 2015, no Canadá, em fevereiro de 2016 e no Peru em abril de 2016.

O órgão regulador francês (Agence Nationale de Sécurité du Médicament - ANSM) já havia aprovado a utilização temporária de PrEP (Recommandations Temporaire d'Utilisation - RTU) e, mais recentemente, no último mês de julho de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de autorização para comercialização do TRUVADA® aos 28 Estados membros da União Europeia, Noruega e Islândia. Outros procedimentos regulatórios estão em curso na Austrália e Tailândia.

9. IMPLEMENTAÇÃO

Considerando as evidências para a incorporação de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como PrEP no Sistema Único de Saúde, o Ministério da Saúde constituiu comitê assessor de especialistas que elaborou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a implantação da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PCDT PrEP), sob análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Neste documento de referência estão estabelecidos: as populações prioritárias e os critérios de indicação da PrEP; os procedimentos para avaliação clínica e laboratorial inicial e de seguimento e a definição do esquema antirretroviral para PrEP.

O comitê assessor também foi consultado para a construção dos instrumentos de monitoramento clínico de PrEP. Foram elaboradas fichas de primeiro atendimento e acompanhamento aos usuários de PrEP, levando em consideração a necessidade de indicadores *baseline*, de processo e critérios para a avaliação de risco.

Paralelamente à elaboração do PCDT e dos instrumentos, também estão sendo definidos os planos de implementação e monitoramento da PrEP em serviços do SUS (conforme Marco Lógico da Figura 4).

A implementação inicial de PrEP deverá ocorrer em pelo menos um serviço de referência por unidade federativa, dando prioridade àqueles com experiência em prevenção



de IST e/ou que tenham participado de estudos no tema (ensaios randomizados ou projetos demonstrativos em PrEP)ⁱ.

Serão priorizados na fase de implementação de PrEP os seguintes modelos de serviço do SUS:

- Centros de Testagem e Aconselhamento em IST, HIV/Aids e Hepatites Virais (CTA) - serviços de saúde que realizam ações de diagnóstico e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis. Nesses serviços, é possível realizar testes para HIV, sífilis e hepatites B e C. A estratégia de PrEP será combinada a outras ações de prevenção já realizadas pelos CTA, além da testagem, como por exemplo a disponibilização de informações e insumos de prevenção (camisinhas masculinas e femininas, gel lubrificante, etc.);
- Serviços Ambulatoriais Especializados em IST e HIV/Aids (SAE) - Os serviços ambulatoriais em HIV e aids são serviços de saúde que realizam ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas vivendo com HIV ou aids. Estes serviços possuem diferentes configurações institucionais: são ambulatórios gerais ou de especialidades, ambulatórios de hospitais, unidades básicas de saúde, postos de saúde, policlínicas e serviços de assistência especializados. Na implementação de PrEP, os SAE serão locais privilegiados para acessar casais sorodiscordantes ou outras pessoas que venham buscar o serviço para testagem e tratamento de ISTs.

A experiência de implementação da profilaxia pós-exposição (PEP) ao HIV no contexto brasileiro traz algumas lições aprendidas e possibilidades de projeção para o atual desafio na implementação da PrEP como política de saúde pública. A PEP para exposição sexual consentida foi introduzida em 2010 e desde então tem tido sua disseminação e expansão gradativa no país. Nacionalmente, houve um crescimento no número de dispensações de PEP de 1.095 em 2011, um ano após sua incorporação, para 18.559 prescrições em 2015 (aproximadamente 18 vezes mais).

Sabe-se que os usuários de PEP sexual consentida de repetição podem ser candidatos à PrEP, uma vez que indicam a ocorrência de práticas sexuais de risco repetidas. Levantamento realizado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde indica que nos últimos dois anos (01 de agosto de 2014 – 01 de agosto de 2016), 2.648 pessoas buscaram



ⁱ Atualmente, existem sete projetos demonstrativos em PrEP financiados ou em parceria com o Ministério da Saúde, nos seguintes estados da federação: BA, CE, MG, PR, RJ, RS e SP.



PEP por mais de uma vez nos serviços de saúde brasileiros. Desse modo, a PrEP poderia ser uma estratégia de prevenção adicional a ser oferecida para parte desses usuários.

Propõe-se, portanto, que a atual implementação de PrEP ocorra de forma gradual, abrangendo um número menor de pessoas no primeiro ano e prevenindo sua expansão, nos próximos 5 anos, de acordo com a disseminação dos conhecimentos sobre PrEP entre usuários e equipes de saúde, capacidade de atendimento dos serviços e incremento orçamentário.

Quanto às orientações para os serviços, será elaborado documento de diretrizes para organização da rede de PrEP e, a partir dele, estabelecer centros de treinamento para PrEP em cada região do país, padronizando metodologia e conteúdo.

Em termos de possíveis novas pesquisas a serem realizadas sobre profilaxia pré-exposição ao HIV, poderiam ser investigados novos esquemas de antirretrovirais como alternativas para a atual combinação disponível de PrEP. Por exemplo, faltam evidências sobre a eficácia, segurança e efetividade da utilização de lamivudina (3TC) no lugar da entricitabina (FTC), como prevenção ao HIV, uma vez que já são intercambiáveis para o tratamento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A solicitação da incorporação de tenofovir associado à entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como PrEP no SUS é subsidiada pelas evidências científicas que demonstram a eficácia em reduzir o risco de aquisição da infecção pelo HIV em segmentos populacionais específicos. Essa intervenção não está associada a um aumento significativo de eventos adversos, resistência aos medicamentos e alteração no comportamento sexual, demonstrando assim segurança e efetividade dessa nova tecnologia de prevenção.

Embora a metanálise selecionada indique eficácia semelhante do TDF e TDF/FTC, o esquema TDF/FTC foi escolhido como PrEP, devido ao pequeno número de estudos e participantes envolvidos na utilização da monoterapia com TDF entre populações sob maior risco, o que dificultaria outras generalizações.

Pela análise dos estudos, sugere-se também a existência de um possível fator biológico para diferentes taxas de proteção de acordo com a via de transmissão primária, em que as taxas mais elevadas de concentração de TDF/FTC foram encontradas no tecido retal em relação ao vaginal^{46,47}.



Ademais, as atuais experiências de implementação de PrEP em outros países no mundo foram todas autorizadas e conduzidas com a forma TDF/FTC, conforme relatado no item 8. Recomendação de incorporação em outros países.

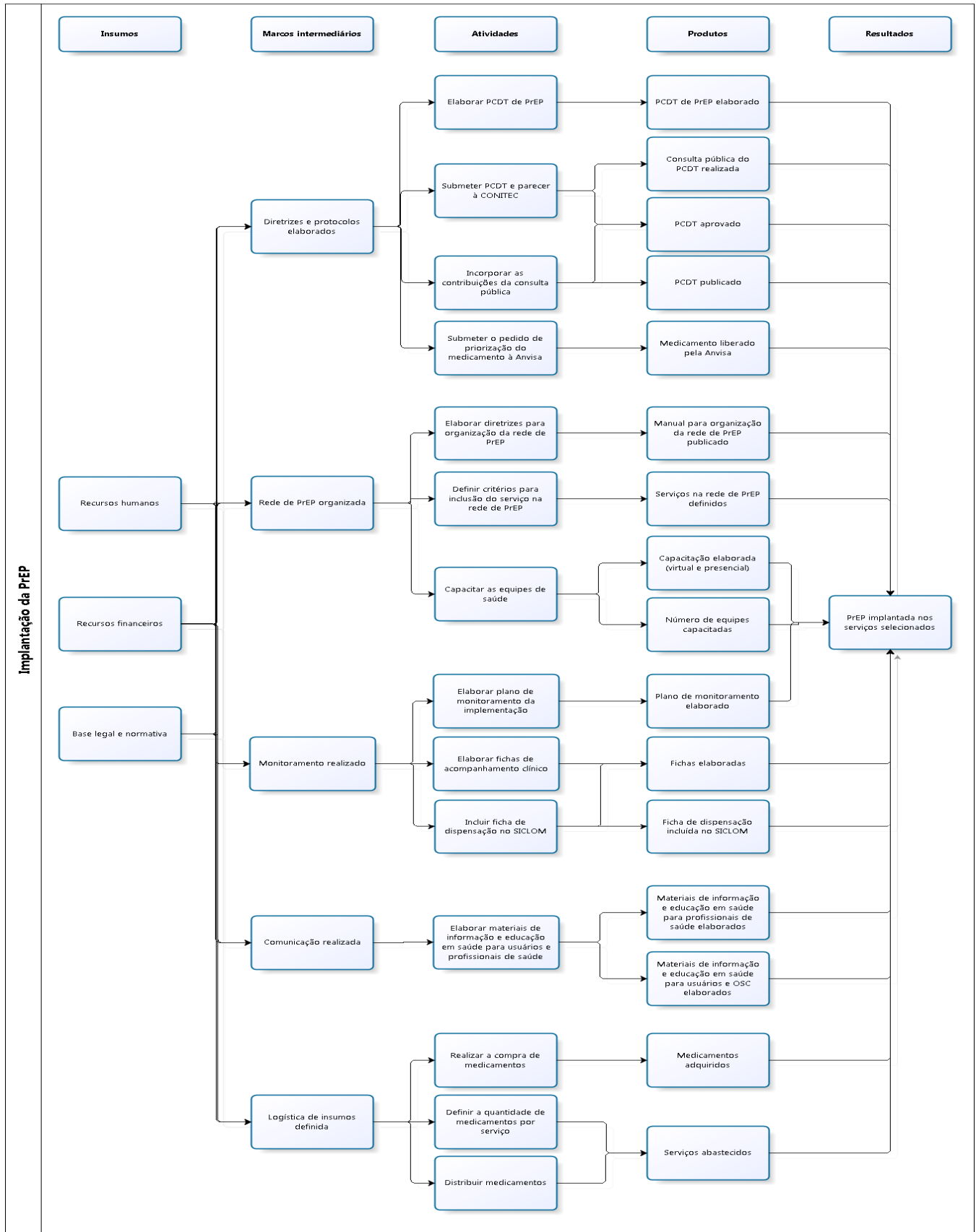
Somadas às evidências científicas, as características epidemiológicas da aids no Brasil como uma epidemia concentrada em populações específicas reforçam a necessidade de intervenções adicionais de prevenção, direcionadas para os segmentos populacionais em situação de maior risco e vulnerabilidade.

11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 52ª reunião ordinária que ocorreu nos dias 1 e 2 de fevereiro de 2017, recomendou a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV no SUS, condicionada à aprovação do registro na ANVISA para essa indicação e à apresentação de um plano de acompanhamento anual das pessoas que receberão a profilaxia, de forma que sua incorporação possa ser reavaliada dentro de um prazo de tempo de, no máximo, 2 anos.



Figura 4 - Marco lógico para o monitoramento da implementação de PrEP no SUS





12. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. Ano IV - nº1. 2015.
2. UNAIDS. 90-90-90 *Bridging the treatment gap for key populations. A joint UNAIDS/CDC/Luxembourg consultation*. Geneva, 10-11 February 2015. Background paper. Disponível em: http://www.unAIDS.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf [Acesso em 24 de abril de 2015].
3. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. *HIV treatment as prevention and HPTN 052*. 2012, 7: 99-105 PMID: 3486734
5. Szwarcwald, C. L., Pascom, A. R. P. & Souza Júnior, P. R. De. Estimation of the HIV Incidence and of the Number of People Living With HIV/Aids in Brazil, 2012. *JAIDS Clin Res* J63, 2155–6113(2015).
6. Szwarcwald, C. L. Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
7. Bastos, F. I. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
8. Kerr, L. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
9. Grinsztejn B. *Projeto Transcender*, Fiocruz, Rio de Janeiro-RJ. Comunicação pessoal. 2016.
10. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Pesquisa%20Nacional%20sobre%20o%20Us%20de%20Crack.pdf> [Acesso em 24 de abril de 2015]
11. World Health Organization. *Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV*. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
12. World Health Organization. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
13. V.A. Fonner, S. L. Dalglish, C. E. Kennedy, R. Baggaley, K. R. O'reilly, F. M. Koechlin, M. Rodolph, I. Hodges-Mameletzis, R. M. Grant *Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis* AIDS. May 5, 2016.
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10. PMID: 17302989.
15. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(27):2587-2599.
16. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. "Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women". *The New England Journal of Medicine*. Aug 2 2012; 367(5):399-410.
17. Marazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (5):423-434.
18. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomized, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*. Nov 2014; 14 (11): 1055-1064.



19. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study-Thailand, 2005-2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59(5):716-724.
20. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. Mar 27 2014; 28(6):851-859.
21. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. Jun 15 2013; 381(9883):2083-2090.
22. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England Journal of Medicine*. Aug 2 2012; 367(5):411- 422.
23. Kasonde M, Niska RW, Rose C, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One*. 2014; 9(3):e90111.
24. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011; 6(8):e23688.
25. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Disease*. 2003; 37 Suppl2:S91-95.
26. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. Aug 15 2015; 61 (4): 572-580.
27. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(5):423-434.
28. Supervie V, García-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. July 6, 2010; 107 (27): 12381-12386.
29. Van de Viver DA, Nichols BE, Abbas UL, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*. Nov 28 2013; 27 (18): 2943-2951.
30. Guest G, Shattuck D, Johnson L, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35(12):1002-1008.
31. McCormack S, Dunn D. Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study CROI; 2015; Seattle, Washington.
32. Hosek SG, Siberry G, Bell M, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. Apr 1 2013; 62(4):447-456.
33. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men participating in a tenofovir preexposure prophylaxis randomized trial in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. Sep 1 2013;64(1):87-94.
34. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*. Sep 2014;14(9):820-829.
35. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, et al. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. Dec 2013;13(12):1021-1028.



36. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013; 64 (1): 79-86.
37. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Risk behaviors and risk factors for HIV infection among participants in the Bangkok Tenofovir Study, an HIV pre-exposure prophylaxis trial among people who inject drugs. *PLoS ONE*. 2014;9(3).
38. Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, et al. Safety, adherence and acceptability of intermittent tenofovir/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among HIV-uninfected Ugandan volunteers living in HIV-serodiscordant relationships: a randomized, clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74314.
39. Dawn K Smith; Michelle Van Handel; Richard J. Wolitski, et al. *Vital Signs: Estimated Percentages and Numbers of Adults with Indications for PrEP*– United States, 2015. *MMWR/ November 27, 2015/ Vol. 64*.
40. Hoagland B, Veloso VG, DE Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Fernandes NM, et al. *Awareness and willingness to take pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women: preliminary findings from the PrEP Brasil study*. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; 2015 Jul 19-22, Vancouver, Canada; 2015.
41. R. Mera, S. McCallister, B. Palmer et al. *Truvada (TVD) for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) utilization in the United States (2013-2015)*. Comunicação Oral apresentada em Conferência Aids 2016. Durban.
42. P.M. Luz, B. Osher, B. Grinsztejn, et al. *The cost effectiveness of HIV preexposure prophylaxis (PrEP) in high risk men who have sex with men (MSM) and transgendered women (TGW) in Brazil*. Oral presentation. 21st International Aids Conference · Reference No: A792030007622.
43. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassal A et al. *The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies*. *PLoS Med* 2013; 10:e1001401
44. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. *The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men*. *Ann Intern Med* 2012; 156: 541-50.
45. Supervie V, Barret M, Kahn JS, et al. *Modeling dynamic interactions between pre-exposure prophylaxis interventions & treatment programs: predicting HIV transmission and resistance*. *Sci Rep* 2011; 1: 185.
46. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Kashuba ADM, al. e. Predicting Effective Truvada PrEP Dosing Strategies with a novel PK-PD Model incorporating tissue active metabolites and endogenous nucleotides (EN). *HIV Research Prevention (HIV R4P)*; October 28-31, 2014; Cape Town, South Africa. Abstract OA22.06 LB.
47. Patterson KB, Prince HÁ, Kraft E et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Science Translational Medicine*. Dec 7 2011; 3 (112): 112 - 114.



ANEXO 1 - ESTIMATIVA DE NECESSIDADE/CAPACIDADE DE INICIAR USO DE PREP

Fontes: IBGE; Dados da RDS em HSH de 2009; Dados do PrEP Brasil.

Censo Demográfico 2010 (Ref 31/07/2010)			População em 01 de julho de 2014		
Masculina de 15 a 64 anos			Masculina de 15 a 64 anos		
Total	HSH (3,5%)	Sexo com homem na vida (7,2%)	Total	HSH	Sexo com homem na vida (7,2%)
3.928.702	137.505	282.867	4.022.445	140.786	289.616
2.088.285	73.090	150.357	2.132.306	74.631	153.526
1.840.417	64.415	132.510	1.890.139	66.155	136.090

Estimativa de Necessidade de PrEP

Partindo da população de HSH do RJ e área metropolitana: 140.786 (15 a 64 anos)

- Pop. HSH de 15 a 49 anos: 121.076
- Prevalência do HIV: 14,2% (Ligia Kerr – RDS, 2009)
- 70% dos HSH estariam em tratamento: 12,035
- 109.141 (121.076 – 12,035)
- 50% dos 109.141 acessaria serviços de saúde para teste ou PrEP: 54.521
- Testagem de 54.521 – 10% infectados
- 36% dos 49.068 – negativos, prática de alto risco (sexo anal receptivo sem preservativo): 17.665
- 17.665 negativos distribuem-se em dois grupos, na proporção de 25% e 75%
- No grupo 1 (25%) - 60% decidem usar PrEP (inclui uma proporção alta de auto-referidos)
- No grupo 2- (75%) – 15% decidem usar PrEP (percentual verificado na unidade móvel e ONG no PrEP Brasil no Rio de Janeiro)
 - Grupo 1 – 4.416 indivíduos, com 60% de decisão de usar PrEP = 2.650
 - Grupo 2- 13.248 indivíduos, com 15% de decisão de usar PrEP = 1,987
- Total de indivíduos em PrEP em 12 meses = 4.571

Considerando que o Rio de Janeiro e sua área metropolitana correspondem a 5,8% da população brasileira, segundo o IBGE, e utilizando a tabela abaixo, com as maiores áreas metropolitanas do País, pode se estimar que, nessas áreas metropolitanas, **33.837** indivíduos usariam PrEP.



Estimativa de Capacidade de iniciar uso de PrEP para 2017

Tomando por base o número de indivíduos colocados em PrEP no Rio de Janeiro ao fim de 12 meses = 180 (PrEP Brasil) e a seguinte distribuição:

- Grupo 1 - INI/IPEC - indivíduos HSH se auto-referiram para PrEP, buscaram PEP, testagem, e outros estudos de Prevenção, foram incluídos no PrEP Brasil 155 indivíduos entre 257 elegíveis (60%)
- Grupo 2 - Unidade móvel e ONG Grupo Arco-Íris foram incluídos 24 indivíduos entre 160 elegíveis (15%).

Considerando um aumento de 5 vezes o número em PrEP no primeiro ano no Rio de Janeiro teríamos para 2017 um total de 900 indivíduos ao fim de 2017.

Em São Paulo, que tem 1,7 da proporção da população do Rio de Janeiro em relação à população de todo o País = 1.553.

Nas outras áreas metropolitanas, o mínimo alocado seria 150, para as que têm um fator=0,1 em relação ao Rio de Janeiro (5,98); 180 para as áreas com fator 0,2; 270 para áreas com 0,3 (30% de 900 alocados para o Rio de Janeiro). Porto Alegre, por já estar participando na expansão do PrEP Brasil receberia um pouco mais do que 30% e Belo Horizonte, um pouco menos dos 50% pois ainda não tem experiência com PrEP (no RJ foram incluídos apenas 180 no primeiro ano).

Estima-se, a partir da capacidade de inclusão de usuários em estudo demonstrativo de PrEP no país, que a capacidade nacional para implementação nos primeiros 12 meses é de **7.073 profilaxias**.



IBGE – Regiões Metropolitanas 2013

Região Metropolitana	% HSH na população	Fator	Necessidade de PrEP Total	Capacidade de PrEP em 12 meses
Rio de Janeiro	5,98	(4.571)	4.571	900
São Paulo	10,32	1,7	7.888	1.553
Belo Horizonte	2,85	0,5	2.178	300
Porto Alegre	2,06	0,3	1.575	300
DF	2,03	0,3	1.552	270
Salvador	1,93	0,3	1.475	270
Recife	1,92	0,3	1.468	270
Fortaleza	1,88	0,3	1.437	270
Curitiba	1,71	0,3	1.307	270
Campinas	1,5	0,3	1.147	270
Vale do Paraíba	1,2	0,2	917	180
Goiânia	1,118	0,2	855	180
Belém	1,17	0,2	894	180
Manaus	1,16	0,2	887	180
Vitoria	0,93	0,2	711	180
Baixada	0,88	0,1	673	150
Natal	0,73	0,1	558	150
São Luis	0,69	0,1	527	150
Piracicaba	0,69	0,1	527	150
N e NE catarinense	0,65	0,1	497	150
Maceió	0,64	0,1	489	150
João Pessoa	0,61	0,1	466	150
Teresina	0,59	0,1	451	150
Florianópolis	0,55	0,1	420	150
Vila Rio Cuiabá	0,48	0,1	367	150
Total	-	-	33.837	7.073

