

SOBRE A NORMA 25/2017: “Profilaxia da pré-exposição da infeção por VIH no Adulto”

Comentários e Contributos

da Associação Portuguesa para o Estudo clínico da SIDA (APECS)

A APECS considera importante a elaboração e publicação da NORMA nº 25/2017 sobre “Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH no Adulto”, a qual, na perspetiva da APECS, deve ser entendida como uma medida adicional de saúde pública, tendo como objetivo central a prevenção da infeção por VIH, de um modo custo-efetivo^{1,2}.

Tendo como perspetiva contribuir para a discussão pública e melhoria da referida Norma, a APECS considera relevante transmitir à DGS a sua posição, colocando à sua consideração os seguintes comentários e contributos:

SOBRE A NORMA

1. A APECS considera que a **Norma nº 25/2017 deve indicar**, como fundamento para a sua elaboração:
 - O **significado do conceito de “populações com risco acrescido para a infeção por VIH”**: **populações**, definindo-as como aquelas em que a incidência de infeção por VIH é superior a 3 por 100 pessoas/ano³ ou 2 por 100 pessoas/ano^{1,4}.
 - a **incidência estimada da infeção por VIH** em Portugal e nas diferentes populações, nomeadamente nas populações mais vulneráveis (designação utilizada na sua “**FUNDAMENTAÇÃO**”).^{5,6}
 - a **prevalência estimada da infeção por VIH** em Portugal e nas diferentes populações, nomeadamente nas populações mais vulneráveis.^{6,7,8,9}
 - a **análise de custo-efetividade** da utilização de PrEP em Portugal e nas diferentes populações, nomeadamente nas populações mais vulneráveis, como tem sido efetuado noutros países¹⁰⁻²².

Estes aspetos são relevantes porque condicionam a abordagem efetuada na elaboração da NORMA nº 25/2017.

2. **A APECS considera que a Norma nº 25/2017 deve definir claramente quais as pessoas ou populações a quem deve ser recomendada ou considerada a utilização de PrEP.**^{1,2,10,23}

A **única referência efetiva** à indicação para realização de PrEP encontra-se no “**ALGORITMO CLÍNICO**” onde se refere que as pessoas com risco acrescido para infeção por VIH, após avaliação clínica e analítica e na ausência de contraíndicação para PrEP, devem “iniciar PrEP com monitorização adequada”.

Aparentemente, as “pessoas com risco acrescido de aquisição de infeção por VIH” encontram-se definidas na secção “**NORMA**” ponto 2., onde apenas se indica que “devem ser referenciadas a consulta de especialidade hospitalar”. Mesmo assim, a “**INFORMAÇÃO**

COMPLEMENTAR” (alínea C.) identifica mais três populações com risco acrescido de aquisição de infeção por VIH.

Deve por isso ser **clarificado** se esta alínea é redundante ou se é adicional ao descrito no seu ponto 2 da “NORMA”. Se for redundante deve ser eliminada, se for adicional deve ser incluída na secção “NORMA”.

3. **A APECS considera que a Norma nº 25/2017 enferma de um erro conceptual ao não efetuar a distinção entre as populações de “homens que têm sexo com outros homens - HSH”¹ e “heterossexuais”^{*} tendo em vista a indicação para utilização de PrEP. Ao longo do texto, não é apresentada qualquer justificação técnica, científica ou outra para esta abordagem conjunta e uniforme.**

No entender da APECS **essa distinção deve ser claramente estabelecida** porque:

- a) É discriminatória em relação a outras populações vulneráveis que são claramente identificadas, em “NORMA” ou na “**INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR**” (ex.: utilizadores de drogas injetadas, pessoas que praticam sexo comercial).
- b) A incidência estimada e o risco de infeção (e de transmissão da infeção) é claramente diferente naquelas populações e condiciona a necessidade ou não de realização de PrEP^{1,2,5,6}
- c) A robustez da evidência científica em relação à utilização de PrEP é substancialmente diferente nestas duas populações²⁴⁻³⁷.
- d) a possibilidade de utilização de diferentes esquemas de profilaxia é variável, consoante as populações consideradas.^{1,2,10}
- e) As várias recomendações clínicas e estratégias de implementação publicadas relativamente à PrEP nos países onde se encontra em vigor ou em vias de aplicação e que constituem referências citadas nesta NORMA consideram sempre, separadamente, estas populações (o que, no mínimo, deveria levar à explicitação das razões para a opção assumida).^{1,2,10,23}

4. **A APECS considera que a Norma nº 25/2017 cita referências que contrariam o próprio texto da secção “NORMA”.**

Para o efeito, pode comparar-se o **texto do ponto 2 a) da secção “NORMA” e as respetivas referências**, considerando que são abrangidas populações “HSH” e populações “heterossexuais”:

- a) Referência 1 – ver Box 2 (pág. 29)
- b) Referência 2 – ver pág. 33
- c) Referências 3 e 4 dizem apenas respeito a HSH
- d) Referência 5 – ver pág. 18

^{*} Para “homens que têm sexo com outros homens - HSH” e para “heterossexuais” adotou-se o conceito expresso em “BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2017”.

^{**} Informação posterior, apresentada e não publicada, complementa a referência 5: de acordo com dados do CheckpointLX e do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP), a incidência do VIH nos HSH seria de 3.36 por 100 pessoas/ano.

Ainda mais especificamente, **as referências utilizadas para sustentar as alíneas i. e ii. reportam-se a situações diferentes das apresentadas em “NORMA”,** como se refere em seguida:

Referência 2

...

4. Pertencer a una de las poblaciones diana para recibir la PrEP

A. Se debe recomendar a las personas que tienen un riesgo elevado de infectarse por VIH. Se entiende por **riesgo elevado pertenecer a un colectivo en el que el riesgo supere 2 casos por 100 personas-año (AI):**

- a) **HSH y mujeres transexuales** que en los 6 meses previos han tenido relaciones sexuales sin uso de preservativo y, además, uno de los siguientes:
- Relaciones sexuales con más de 2 parejas
 - **Diagnóstico de una o más ITS**
 - Administración de profilaxis post-exposición
 - Uso de sustancias psicoactivas durante la relaciones sexuales

Referência 5

...

1. PrEP should be used in adults at high-risk of acquiring HIV infection when condoms are not used consistently. Before PrEP is initiated, HBV serology status should be documented.

- Recommended in HIV-negative men who have sex with men (MSM) and transgender individuals when condoms are not used consistently with casual partners or with HIV-positive partners who are not on treatment. A recent STI, use of post-exposure prophylaxis or chemsex may be markers of increased risk for HIV acquisition.
- **May be considered in HIV-negative heterosexual women and men** who are inconsistent in their use of condoms and have **multiple sexual partners** where some of whom are **likely to have HIV infection and not being on treatment.**

5. **A APECS considera que a Norma nº 25/2017 indica níveis de evidência e graus de recomendação que não são aplicáveis ao conjunto das populações abrangidas pelas alíneas 2 a) i. e 2 a) ii.**

Mais uma vez, os graus de recomendação e níveis de evidência são diferentes consoante as populações em causa (“HSH” ou “Heterossexuais”). No caso dos “Heterossexuais” não existe evidência científica ou não existe indicação para PrEP em relação à população referida naquelas alíneas.

6. **AAPECS considera que a Norma nº 25/2017 - secção “NORMA” apresenta erros na formulação dos fármacos referidos e na aplicação dos esquemas posológicos a utilizar em PrEP (ponto 7):**

- a) Tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) (200mg+245mg)

Sugere-se a redação: Tenofovir Disoproxil/emtricitabina (TD/FTC) (245mg + 200mg).³⁸

b) Tenofovir/emtricitabina (200mg+245mg) **on demand**

*A utilização **on demand** apenas tem evidência científica que a suporte em HSH, estando desaconselhada a sua aplicação em mulheres, pelo que se sugere a introdução destas restrições.^{1,2,10} Novamente a redação do fármaco deve respeitar o referido no ponto anterior.³⁸*

c) **Monoterapia** com tenofovir (200mg)

- O tenofovir disoproxil (TD) apresenta a formulação de 245mg, pelo que deverá ser corrigida a formulação.³⁸*
- A utilização de TD em **monoterapia** na PrEP não está validada em HSH, pelo que se sugere a introdução desta restrição (admitindo que se consegue atribuir eventual intolerância ou toxicidade à emtricitabina: sugere-se que, se deveria utilizar “em caso de impossibilidade de utilização de emtricitabina”).^{1,2,10}*

SOBRE A FUNDAMENTAÇÃO

7. **A APECS considera que a “FUNDAMENTAÇÃO” da Norma 25/2017 efetua extrapolações abusivas**, nomeadamente no seu **ponto M**: “A utilização da PrEP conduz a uma redução até 90% do risco de aquisição de infeção por VIH, estimando-se uma poupança de 205.000 (euro) por cada infeção evitada²⁹⁻³⁰.”

Para além de ser equívoca a indicação “até 90%”, a qual se refere ao melhor resultado dos estudos mais favoráveis, numa população particular (HSH), a estimativa citada refere-se a contextos nacionais particulares, não transponíveis para a realidade portuguesa porque, naturalmente: a) as taxas de incidência e prevalência da infeção por VIH são diferentes, quer na população em geral, quer nas populações consideradas, b) as taxas de adesão à PrEP são desconhecidas em Portugal, c) o custo da terapêutica antirretrovírica e profilática é diferente em relação aos países considerados nas referências apresentadas e, finalmente 4) não existe estudo, na realidade nacional, que permita sustentar a referida afirmação.

Pelo exposto sugere-se a reformulação ou eliminação da referida alínea.

8. **A APECS considera que a Norma 25/2017 é omissa** quanto à avaliação do impacto estimado que a implementação de um programa de PrEP irá determinar nos serviços de saúde onde será aplicada.

Sugere-se que o impacto estimado das várias medidas propostas seja apresentado na secção “INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR” ou na secção “FUNDAMENTAÇÃO”

9. **A APECS considera** que a presente Norma dificulta sua própria aplicação, ao ser omissa em relação à metodologia de implementação (incluindo a sua divulgação junto das populações em maior risco de infeção por VIH).

Em conclusão:

1. **A APECS reafirma a importância** da apresentação de uma norma sobre a implementação de um programa de PrEP.
2. **A APECS reconhece** que, sendo esta uma primeira abordagem a um tema novo e ainda controverso, é natural existir **um largo espaço de melhoria**, iniciado desde logo no período de discussão pública.
3. **A APECS considera, contudo, que a presente Norma deve ser reformulada** uma vez que, com frequência, não fundamenta vários pontos normativos ou não utiliza evidência científica que os valide.
4. **A APECS considera** ainda que, tal como está redigida, a presente Norma apresenta o **risco de permitir a aplicação de PrEP de forma desproporcionada e não fundamentada** a pessoas para quem não existe evidência científica do seu benefício, com o **risco de crescimento exponencial dos custos da sua implementação** (económicos e de recursos humanos e físicos) **sem o correspondente benefício** individual e para a saúde pública, que todos pretendemos alcançar.

Referências

1. GESIDA. Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. 2016. Disponível em: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf
2. DHHS/CDC. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014. A Clinical Practice Guideline. 2014. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/preprovidersupplement2014.pdf>
3. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1
4. Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al. HIV Prevention in Clinical Care Settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2014; 312:390-409.
5. Meireles P, Lucas R, Carvalho C, Fuertes R, Brito J, Campos MJ, Mendão L, Barros H. Incident risk factors as predictors of HIV seroconversion in the Lisbon cohort of men who have sex with men: first results, 2011-2014. Euro Surveill. 2015 Apr 9;20(14). pii: 21091.
6. A Diniz, J Loff, H Cortes-Martins. Journal of the International AIDS Society 2016, vol 19 (Suppl 7): 92-93, P 114.
7. PREVIH. Estudo VIH/SIDA nos Grupos de Homens que têm sexo com Homens e dos Trabalhadores do Sexo: prevalência e determinantes PREVIH 2010 e PREVIH 2012.
8. C Carvalho, R Fuertes, R Lucas, L Mendão, M Campos, H Barros, A Schmidt. PORTUGAL in the EMIS Study: a general description of study participants. FEMP 2011.
9. EMCDDA. European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. Prevalence of HIV infection among injecting drug users in the EU countries, Croatia, Turkey and

- Norway, 2009 or most recent year available. Disponível em <http://www.emcdda.europa.eu/stats11/inftab1>.
10. BHIVA. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2017. Disponível em: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/PrEP/Consultation/PrEP-guidelines-consultation-2017.pdf>
 11. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC Med.* 2014 Mar 17; 12:46.
 12. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Dec;16(12):1423-1429.
 13. Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study. *J Int AIDS Soc.* 2016 Sep 23;19(1):20791.
 14. Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015 Jan-Feb;26(1):23-9.
 15. Cost and cost-effectiveness of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programme for high-risk men who have sex with men in England: results of a static decision analytical model. *Lancet. Volume 386, Special Issue, S16, 13 November 2015.*
 16. Optimal costs of pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PLoS One, June 2017*
 17. A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 1;63(11).
 18. The PrEP revolution: from clinical trials to routine practice: implementation "view" from the US. *Curr Opin HIV AIDS January 2016*
 19. Translating PrEP effectiveness into public health impact: key considerations for decision-makers on cost-effectiveness, price, regulatory issues, distributive justice and advocacy for access. *JIAS 2015, 18 (Suppl 3):19773*
 20. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS One 2013; 10 (3): e1001401.*
 21. The Cost-Effectiveness of Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men in the United States. *Ann Intern Med.* 2012 April 17; 156(8): 541–550.
 22. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 15;48(6):806-15.
 23. HAS. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par TRUVADA. 2017. Disponível em
 24. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-99.
 25. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2015.
 26. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2237-46.

27. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Franks J, Hughes J, Ou SS, et al. Feasibility of intermittent PrEP among US MSM: Data from the Harlem site. In IAS 2015, 19–22 July 2015; Vancouver, CA. Abstract: MOAC0305LB.
28. Holtz TH, Chitwarakorn A, Curlin ME, Hughes J, Amico KR, Hendrix C, et al. A comparison of daily and nondaily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok. In IAS 2015, 19–22 July 2015; Vancouver, CA. Abstract: MOAC0306LB.
29. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399-410.
30. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367:423-34.
31. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367:423-34.
32. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411-22.
33. Stephenson J. Study halted: no benefit seen from antiretroviral pill in preventing HIV in women. *JAMA* 2011; 305:1952.
34. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. The FEM-PrEP Trial of Emtricitabine/Tenofovir DisoproxilFumarate (Truvada) among African Women. Presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle WA, March 5-8, 2012. Abstract 32LB.
35. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; 372:509-18.
36. Murnane PM, Celum C, Mugo N, Campbell JD, Donnell D, Bukusi E, et al. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. *AIDS* 2013; 27:2155-60.
37. Wallace M, Bekker LG, Roux S, Atujuna M, Sebastian E, Dye B, et al. HPTN 067 ADAPT: “PrEP Ubuntu” and experiences with open-label PrEP among South African women. Program and abstracts of the 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2015; Vancouver, Canada. Abstract TUPEC515.
38. TRUVADA. Resumo das Características do Medicamento. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf