

Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018

RESUMODA 12ª REUNIÃO

Data: 22 de fevereiro de 2017 – Manhã

Local: Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

Principais pontos discutidos

A reunião foi iniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial e pela Gerente de Assistência à Saúde, da Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos, Dra. Raquel Medeiros Lisboa e Dra. Rochelle Alberto Martins Santos, respectivamente.

Explicou, por cerca de 12 minutos, o processo de atualização do Rol e, brevemente, o ciclo de avaliação de tecnologias e a maturidade que a tecnologia deve alcançar, através das evidências, para ser incorporada a um sistema de saúde.

Explicou que a ANS não é uma agência de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), mas que se utiliza das ferramentas da ATS para fazer a análise de incorporação dos procedimentos no ROL. Informou que o CONITEC é instituição que faz avaliação de tecnologia para o SUS e que a ANS utiliza os relatórios do CONITEC como uma variável importante em sua tomada de decisão, mas não a única.

Estavam presentes representantes Douglas Sato, Elder Nascimento, Jeferson Becker, Francisco Fantini do Associação Brasileira de Neurologia (ABN), Miyuki Goto da Associação Médica Brasileira (AMB), Tatiana Oliveira, Marcelo Lima, Maria Elisa, Letícia Lagos, Mauro Blini da FenaSaúde, Silvana Kelles, Francisco Lima da Unimed Brasil, Gustavo Martin e Gutemberg da Abrale, Natalia Nogueira da Abramge, Maria Aparecida Diogo da Unidas e representantes da ANS.

1. Acetato de glatirâmer /Interferon/Natalizumabe e Alentuzumabe para esclerose múltipla

Os representantes da Abrale não trouxeram apresentação formal, no entanto, expuseram brevemente suas opiniões sobre as novas linhas de tratamento com medicamentos para

esclerose múltipla. Afirmam que os novos medicamentos mudam a história natural da doença e relatam que o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento são primordiais para o paciente. Se põe à disposição para dirimir dúvidas.

A mesa pergunta se há algum representante para a exposição do medicamento Interferon. Ninguém se pronuncia para a exposição. Desta forma, a mesa passa a palavra aos representantes para a exposição do Natalizumabe e Alentuzumabe.

a) Apresentação da Sociedade Brasileira de Neurologia: Foi solicitada a inclusão deste procedimento pela Sociedade Brasileira de Neurologia (SBN). Dr. Jefferson Becker, representante da SBN, fez a apresentação da solicitação e das evidências científicas relacionadas ao medicamento Natalizumabe. Inicia com a exposição da fisiopatologia e história natural da doença, a esclerose múltipla (EM) e, em seguida, relata os principais achados dos estudos. Lembra o mecanismo de ação: é um anticorpo monoclonal Kappa G4 (IgG4) murino recombinante humanizado que age como um antagonista da integrina $\alpha_4\text{-}\beta_1$ (VLA-4); as integrinas são as únicas moléculas de adesão que ativam tanto a rolagem como a adesão leucocitária na parede do vaso; o Natalizumab bloqueia a integrina $\alpha_4\text{-}\beta_1$, afetando o tráfego leucocitário (adesão, ligação e migração) em linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, diminuindo a inflamação. O estudo Affirm tem n = 942 com 627 pacientes em monoterapia; reduziu a quantidade de surtos em 68% (razão de surto anualizado de 0,26 contra 0,81 do placebo) e a progressão dos déficits em 42% (17% contra 29% do placebo); diminuiu o número de lesões na RM (58% dos casos e 14% dos controles estavam livres de lesões ativas). Já o estudo Sentinel possui n = 1171 com Avonex[®] e 589 associado a Natalizumab; reduziu a quantidade de surtos em 55% (razão de surto anualizado de 0,34 contra 0,75 do placebo) e a progressão dos déficits para 23% (29% do placebo); 2 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). Dr. Jefferson Becher relata que, na análise de subgrupo, o Natalizumabe diminui em 22% a recaída dos pacientes com alta atividade da doença. O Natalizumab não foi avaliado em crianças ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Na continuidade da apresentação, relata os principais eventos adversos: Seis por cento (6%) dos pacientes e 4% dos controles descontinuaram o tratamento (AFFIRM) por cefaleia (38%); fadiga (27%); reações à infusão (24%); artralgia (19%); infecção do trato urinário (21%); depressão (19%); infecção do trato respiratório (17%). As reações graves são: infecções (3,2%); anafilaxia (1,1%); coledoclitíase (1%); e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva - LEMP. No caso da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, afirma que estão presentes: lesões difusas, grandes e confluentes; predominantemente subcortical e menos periventricular; hiperintensa em T2 e FLAIR; não capta contraste (25% dos casos tem uma pequena captação de Gd); margens difusas de difícil

captação; sem efeito de massa; pode acometer núcleos da base; lesões evolutivas. Por fim, o representante do SBN explicita as indicações do medicamento, a saber: pacientes graves com Esclerose Múltipla surto-supressão e com resposta insuficiente às DMD: que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos (pelo menos 1 surto no ano anterior e mais de 1 lesão Gd positivo ou mais de 9 lesões hiperintensas em T2 na RM) OU quadros severos de rápida evolução (mais de 2 surtos incapacitantes no ano anterior e com uma ou mais lesão Gd positivo ou aumento significativo de lesões em T2 na RM, em comparação a um exame anterior). Quanto as contraindicações, Dr. Jefferson Becher continua: história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula; leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP); risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo pacientes imunocomprometidos; pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas; menores de 18 anos. A combinação de natalizumabe com betainterferonas e acetato de glatirâmer é contraindicada. Quanto a análise comparativa a outros tratamentos, os dados foram conclusivos em relação à eficácia do tratamento. Os resultados mostraram evidências estatisticamente significativa em favor de natalizumabe para todos os desfechos primários, incluindo: Redução do risco de pelo menos uma nova exacerbação aos 2 anos em 43%; Redução do risco de progressão aos 2 anos em 26% em comparação com um grupo de controle; Redução de 68% na taxa anualizada de surtos e uma redução de 42% na taxa de progressão da incapacidade sustentada.

Dr. Jefferson Becher, passou à apresentação das evidências científicas relacionadas ao medicamento Alentuzumabe. O Alentuzumabe é um anticorpo anti-CD52 que provoca uma depleção intensa e prolongada de células do sistema imune, entretanto sem afetar os progenitores da medula óssea e sem promover uma depleção grave nos órgãos linfáticos. Indicações: Alentuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas. Quanto as contraindicações: pacientes com hipersensibilidade tipo 1 conhecida ou reações anafiláticas à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O estudo CARE-MS I tem n = 581 pacientes, de 18 a 55 anos, com EM remitente recorrente virgens de tratamento e com EDSS entre 0.0 e 3.0; Alentuzumabe 12 mg IV ou interferon b-1a 44 mg SC; A aplicação do alentuzumabe era de 12 mg por 5 dias consecutivos no primeiro mês e 12 mg por 3 dias seguidos no 12º mês. Houve uma redução no número de novas lesões hiperintensas em T2, hipointensas em T1 e da atrofia cerebral significativamente melhor no grupo alentuzumabe desde o início, mas marcadamente mais acentuada no segundo ano. O alentuzumabe apresentou mais casos de infecção de vias aéreas superiores, do trato urinário, herpéticas e

fúngicas localizadas de leve a moderada. Quanto as complicações graves, relata: tuberculose (2 casos); tireoidopatia (18,1% vs 6,4% com interferon); púrpura trombocitopênica idiopática (0,8% a 3%). Já o estudo CARE-MS I tem n = 798 pacientes, de 18 a 55 anos, com EM remitente recorrente que apresentaram falha terapêutica com um interferon ou com o acetato de glatirâmer e com EDSS entre 0.0 e 5.0; Alentuzumabe 12 mg ou 24 mg IV ou interferon b-1a 44 mg SC. Nos estudos CARE-MS I e II: seguimento de 6 anos 84–90% dos pacientes permaneceram livres de surtos nos anos 3-6 e 80–88% dos pacientes permaneceram livres de surtos nos anos 3-6, respectivamente. A proporção de pacientes com melhora ou estabilidade no EDSS permaneceu alta. A incidência de eventos adversos diminuiu com o passar do tempo. O estudo CAAMS223 5-year follow-up tem n = 198 pacientes, de 18 a 55 anos, com EM remitente recorrente que participaram do estudo CAAMS223 de fase II, sendo 151 (68%) com alemtuzumab e 47 (42%) com interferon; Alemtuzumab 12 mg ou 24 mg IV ou interferon b-1a 44 mg SC. Quanto à análise comparativa a outros tratamentos, o representante da SBN relata que os resultados mostraram evidências estatisticamente significativa em favor de alentuzumabe para todos os desfechos primários, incluindo: maior sobrevida livre de recaída/surto (HR = 0,50; IC95%: 0,41-0,60; 1.248 participantes); redução do risco de progressão aos 2 anos em 38% em comparação ao grupo de controle; em 4 anos, 74% dos pacientes estavam livre de doença ativa (sem surtos, sem progressão e sem lesões novas na RM) e, em 6 anos, 55-64% dos pacientes não precisaram de retratamento. O representante da SBN, informa que os pacientes elegíveis (Natalizumabe ou Alentuzumabe), considerando-se a prevalência de EM como 15/100.000 habitantes, são esperados 30.912 casos. Destes espera-se que 80% apresentem a forma recorrente-remitente (EMRR), totalizando 24.730 casos de EMRR, sendo 6.232 casos de EMRR no SSS (24.730 x 25,2%). Casos prevalentes EMRR no SSS x % 1.ª linha de tratamento x % alta atividade + Casos prevalentes EMRR no SSS x % 2.ª linha = 6.232 x 70,85% x 22,19% + 6.232 x 23,99% = 980 + 1.495 = 2.475 pacientes elegíveis. Quanto ao possível impacto orçamentário, o valor em reais (R\$) aproximado do procedimento, incluindo honorários, custo operacional, valor dos materiais utilizados (OPME), despesas adicionais (diárias, gases, material de consumo, etc). 2.01.04.39-1: Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) - Ambulatorial: R\$ 292,50; 2.01.04.39-1: Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) - Ambulatorial: R\$ 292,50; 2.02.04.16-7: Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) - Hospitalar: R\$ 292,50; PF ICMS 18%: Tysabri (natalizumabe) 20 mg/ml sol inj ct fa vd inc x 15 ml = R\$ 4.996,16; PF ICMS 18%: Lemtrada (Alentuzumabe) 10 mg/ml sol dil infus ct fa vd trans x 1,2 ml = R\$ 31.669,97. Dessa forma, a análise de impacto orçamentário realizada mostrou um custo anual médio por paciente: betainterferona 1a (44mcg): R\$128,1 mil; betainterferona 1A (22mcg): R\$112, 6 mil; betainterferona 1A (30mcg): R\$67,5 mil; betainterferona 1B : R\$66,4 mil;

glatirâmer: R\$60,3 mil; natalizumabe: R\$64,9 mil; Alemtuzumabe: R\$158,3 mil no primeiro ano e R\$95,0 mil no segundo ano (R\$63,3 se o paciente não repetir o tratamento por 2 anos e R\$42,2 se não repetir em 4). Por fim, Dr. Jefferson Becher informa a incorporação em outros países, a saber: Inglaterra: aprovada para a indicação requerida; Austrália: aprovada para a indicação requerida; Canadá: aprovada para a indicação requerida.

b) Apresentação da Unimed Brasil: Dra. Silvana, representante da Unimed, apresenta suas considerações sobre o tema, relembra e resume as evidências apresentadas pela sociedade. Analisa os estudos enviados pela SBN, afirmando que metanálise de três estudos: 1 ERC (n=942) controlado com placebo (AFFIRM _ FASE 3) e 2 ECR como terapia “add-on” controlado com placebo: um associado a acetato de glatiramer (110 pacientes) (GLANCE – FASE 2) e o segundo associado a IFN β -1a (1.171 pacientes) (SENTINEL - FASE 3). Redução da taxa anual de recidiva com natalizumabe (54% a 68 %) foi mais favorável que a taxa encontrada em estudos com interferon ou acetato de glatiramer (33 %). A comparação indireta entre estudos não é confiável e não foram realizados estudos comparando diretamente natalizumabe e outros agentes terapêuticos. Comenta outro estudo, 3 ERC (n= 1713) alemtuzumabe vs interferon beta-1a pacientes com EM recidivada ou refratária, conclui que a Alemtuzumabe 12 mg foi melhor que interferon (em 24 meses) para sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e número de pacientes com lesões novas ou aumentadas à ressonância magnética. A qualidade da evidência foi fraca ou moderada; e Alemtuzumabe 24 mg foi melhor que interferon (em 36 meses) para sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de progressão. Dessa forma, os autores pontuaram a necessidade de mais estudos randomizados comparando alemtuzumabe a outros medicamentos, outras formas da doença e avaliando os desfechos de doença clínica ativa, qualidade de vida, fadiga e eventos adversos. Também necessitam ser avaliadas outras dosagens do medicamento e duração do tratamento. Além da análise dos estudos enviados pela SBN, relata que a Unimed fez pesquisa própria com uma pergunta PICO específica. Foi encontrada uma metanálise de 28 estudos (n= 17040) - 26 ERC. Desfechos considerados: taxa anual de recidivas e progressão da incapacidade neurológica. E conclui que melhores resultados com natalizumabe associado a alemtuzumabe quanto à diminuição de recidivas e menor progressão da incapacidade e finaliza relatando que há limitações das evidências disponíveis. Outro estudo, a revisão sistemática com metanálise (Cochrane/2013) 44 ERC (17.401 participantes) indica que as medicações avaliadas foram betainterferona, glatiramer, mitoxantrona, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, imunoglobulina intravenosa, corticoide e natalizumabe e com acompanhamento médio: 24 meses, possuem qualidade moderada da evidência: natalizumabe e o IFN β -1a possivelmente diminuem a chance de progredir para

incapacidade, redução relativa de 14% e 10%, respectivamente comparados ao placebo, em 24 meses. Esses medicamentos estão associados a sérios eventos adversos em longo prazo e o seu balanço risco-benefício pode ser desfavorável. Nenhuma das medicações foi efetiva em prevenir a progressão da incapacidade em pacientes com EM progressiva. Não se sabe os efeitos dos medicamentos para além de dois anos de tratamento. Resume afirmando que o Natalizumabe possui evidências de qualidade moderada e comparação indireta; parece ser uma droga efetiva no tratamento de EM recidivada, que não respondeu a interferon ou acetato de glatirâmer; pode causar, de forma rara, complicação fatal, a leucoencefalopatia multifocal; não foi comparado diretamente com os tratamentos convencionais para EM e não deve ser usado como primeira escolha. Já o Alentuzumabe possui evidências de qualidade moderada e fraca; parece ser uma droga efetiva no tratamento de EM recidivada, de quem não respondeu a interferon; não foi comparado diretamente com outros tratamentos para EM e não deve ser usado como primeira escolha. Relata que nenhuma das medicações foi efetiva em prevenir a progressão da incapacidade em pacientes com EM progressiva e não se sabe os efeitos dos medicamentos para além de dois anos de tratamento. Dra Silvana conclui relatando a questão econômica, a saber: Alentuzumabe (um ano) 12 mg/dia por 5 dias consecutivos; 12 mg/dia por 3 dias consecutivos; FA de 12 mg = R\$ 43.781,88 x 8 = R\$ 350.025,04/ano. Quanto a Natalizumabe (tratamento médio de 36 semanas); 300 mg a cada 4 semanas; FA de 300 mg = R\$ 6.996,16 x 9 = R\$ 62.965,44/tratamento.

c) Debate: A mesa abre para discussão, pergunta à plenária se os medicamentos acetato de glatirâmer e beta-interferon são de aplicação subcutânea domiciliar ou necessita de apoio de serviço de saúde. Dr. Sato, representante da SBN, responde afirmando que são de uso domiciliar e não necessitam de apoio de serviço de saúde. A mesa aponta, conforme relatado, que os dois medicamentos acetato de glatirâmer e beta-interferon estão fora do escopo da saúde suplementar pois são de uso domiciliar e não se enquadram na Lei nº 9.656/98. Desse modo, a discussão passa a ser focada nas medicações infusionais Natalizumabe e Alentuzumabe. Dra. Silvana, representante da Unimed, pergunta quanto a inclusão de pacientes nos estudos basais. Dr. Jefferson, representante da SBN, afirma que não existem estudos que sejam aplicados somente em pacientes refratários a terapias anteriores. Os medicamentos contam, de um modo geral, com pacientes virgens e com falha terapêutica. Dra Silvana, representante da Unimed, afirma que estudos que comparam pacientes virgens de tratamento e placebo não é adequada. Dr. Jefferson afirma que o FDA americana exige que seja comparado com placebo. A mesa esclarece que no SUS foi incorporado como segunda linha, após falha terapêutica ou não respondedores à primeira terapia, pois os estudos não contemplam especificamente essa característica. Dr. Gutemberg, representante da Abrale, afirma que o desenho do estudo prevê

a exclusão de pacientes que sabidamente não são alvo e não respondedores como aqueles 15% das formas progressivas. E continua, o estudo não se preocupou com a questão de pacientes virgens e não respondedores, a preocupação era incluir no estudo os pacientes com atividade da doença. Dra Silvana, representante da Unimed, fica com dúvida em relação ao estudo com essa metodologia, na medida em que, se o paciente que não respondeu ao interferon ou a outras drogas modificadoras da doença, por exemplo, responde melhor ou pior ao Natalizumabe e Alentuzumabe, fazendo isso com análise de subgrupo não dá para se ter certeza quanto a efetividade das drogas, pois não foram randomizados para este fim. E continua, na artrite reumatoide, normalmente o mal respondedor à terapia inicial, também é péssimo respondedor ao anticorpo monoclonal. Dra Aparecida, representante da Unidas, lembra que o Natalizumabe foi recomendado pelo Conitec para o SUS, e a saúde suplementar deveria seguir o mesmo caminho. Dr. Jefferson, representante da SBN, concorda com o relatado e reafirma que a intenção é incorporar como segunda linha para pacientes menos graves e primeira linha para doentes mais graves com alta atividade da doença. Afirma que, para este último, há análise de subgrupo que corrobora. Dra Silvana, representante da Unimed, insiste que não há estudo específico o qual inclua estes pacientes mais graves, portanto, não se tem certeza quanto aos benefícios. Dr. Sato, representante da SBN, comenta que existe essa associação entre maus respondedores com uma droga, ser também mal respondedor a outras drogas, no entanto o que se nota é que, mesmo assim, o número de episódios de surtos diminui em um ano. Dr. Francisco, representante da Unimed, afirma que caso seja incorporado, deve vir com uma DUT bem escrita, bem amarrada, na intenção de coibir o mal-uso e potencializar os efeitos benéficos. Dra Silvana, representante da Unimed, lembra que o Alentuzumabe foi utilizado primeiramente nas doenças hematológicas, mas devido aos inúmeros problemas com a prescrição, o medicamento não tem sido recomendado com a mesma ênfase. Dr. Jefferson Becher corrobora com a lembrança e relaciona aos maus resultados a uma dose mais elevada que o necessário. Dra Aparecida, representante da Unidas, insiste que a saúde suplementar deve seguir a recomendação do Conitec nas indicações para o SUS. A mesa lembra que a discussão ampla que está havendo tem a intenção de avaliar todas as opções, na medida em que é uma droga nova e que é mobilizada para pacientes que antes não tinham disponibilidade de tratamento. Concorda com as posições do Dr. Francisco e com a Dra. Aparecida sobre as recomendações da Conitec. Confirma que os estudos não foram desenhados para as indicações aqui apreciadas. A mesa pergunta à SBN qual seria a melhor utilização dadas as evidências apresentadas para o Natalizumabe, seguindo a mesma linha do SUS que já disponibiliza este medicamento.

Dr. Sato, representante da SBN, comenta que o grande problema é a questão da segurança e a indicação para segunda linha seria mais adequada, não que para primeira linha não possa ser utilizada. Reafirma que se pode utilizar em primeira linha. A mesa lembra que as recomendações do Nice inglês para o Natalizumabe são semelhantes às recomendações do protocolo do SUS.

Dr. Jefferson Becher, representante da SBN, confirma que o Natalizumabe já está no protocolo do SUS e o Alentuzumabe não foi avaliado ainda pelo Conitec. Lembra que as indicações propostas pela sociedade são semelhantes ao Nice inglês. Dra. Silvana, representante da Unimed, pergunta como se identificar a falha terapêutica e recomendar sua descontinuidade.

Dr. Jefferson Becher, representante da SBN, responde afirmando que após seis meses de tratamento, se o paciente apresentar um surto em um ano e/ou após um ano de tratamento, o paciente apresentar novas lesões à ressonância magnética. A intolerância deve ser lembrada também. A mesa encaminha acordo para a construção da DUT com a seguinte redação, a partir da solicitação da sociedade, qual seja: cobertura obrigatória para pacientes não respondedores aos medicamentos de primeira linha com pelo menos 6 meses de que apresentem: (pelo menos 1 surto no ano anterior **OU** progressão de lesão a ressonância magnética) **E** (mais de 1 lesão Gd positivo **OU** mais de 9 lesões hiperintensas em T2 na RM). E cobertura obrigatória para pacientes com quadros severos de rápida evolução (mais de 2 surtos incapacitantes no ano anterior **E** com uma ou mais lesão Gd positivo ou aumento significativo de lesões em T2 na RM, em comparação a um exame anterior). A mesa acorda o critério de descontinuidade do tratamento. A mesa volta a lembrar que a indicação do medicamento, proposta pela sociedade, para pacientes com alta atividade da doença e virgens de tratamento se distancia daquela proposta que consta no protocolo do SUS. Lembra que estas são as primeiras drogas que podem mudar conduta, as evidências ainda não são robustas para a extrapolação das indicações conforme expostas na reunião. Dr. Jefferson, representante da SBN, afirma que teve reuniões com a Conitec em agosto e setembro de 2016, onde se afirmou que o protocolo é antigo e está sendo rediscutido e atualizado, provavelmente nesse primeiro semestre de 2017. Lembra que devemos ter atenção à janela terapêutica; o protocolo não contempla novos medicamentos. A mesa confirma que vários protocolos estão sendo revisados. Neste sentido, corrobora com as recomendações aqui afirmadas, de aguardar a atualização do protocolo do SUS, pois uma decisão de incorporar na saúde suplementar, neste momento, e a eventual atualização do protocolo do SUS se der em bases diferentes, pode ocorrer um ruído não desejado na condução terapêutica, quando tratada em conjunto. Dra. Miyuki, representante da AMB, questiona se pacientes graves internam. Dr. Sato, representante da SBN, relata que paciente grave não respondedor é candidato a receber imunoglobulina e plasmaferese que tem custo maior no manejo desse paciente. Portanto, muito mais caro que o resgate em segunda linha do medicamento que está sendo discutido. Dra.

Aparecida, representante da Unidas, insiste em aguardar a atualização do protocolo do SUS e a apresentação de novas evidências. Afirma ser um impacto financeiro significativo e não é um absurdo reestudar o tema para o próximo rol. Dr. Gutembenrg, representante da Abrale, lembra que quando são computados todos os custos sociais, ausência do trabalho, internações, etc. a medicação se torna menos dispendiosa. Dra. Silvana, representante da Unimed, afirma que a análise de custo, neste contexto e nesta reunião, é menos relevante, é certo que o paciente mais grave, não respondedor, não foi contemplado no protocolo, provavelmente, por este motivo, está sendo atualizado. Dito isto, na medida que as evidências já foram expostas, o protocolo do Ministério da Saúde dá um respaldo político que o tema merece, assim, sugere que sigamos o protocolo e suas atualizações. Dra. Taiana, representante da Fenasáude, concorda com a proposta de seguir o protocolo do Ministério da Saúde. Dr. Sato, representante da SBN, informa que seguir esta orientação trará, como consequência, a judicialização e continua afirmando que o paciente grave é estratificável e se pode fazer um manejo individualizado. Lamenta se o CoSaúde não recomendar a segunda indicação. A mesa encaminha que a recomendação será de seguir o Ministério da Saúde e lembra que 80% dos pacientes estão sendo contemplados pela proposta. Lembra que mesmo com o aparecimento dos novos medicamentos, a resposta ainda não é a mais adequada, seguindo um curso ainda ruim. Desta forma, será incorporado o Natalizumabe para Esclerose Múltipla conforme recomendação do PDCT do CONITEC/MS.

d) Encaminhamento: O Cosaúde concluiu pela recomendação de **incorporação** do medicamento **“Natalizumabe”** conforme **Indicação do CONITEC**; **não incorporação** do **“Alentuzumabe”** para Esclerose Múltipla em função da ausência de evidências robustas; **não incorporação** do **“Interferon e Acetato de glatiramer”**, pois estão fora de escopo da saúde suplementar por serem medicamentos domiciliares não oncológicos.

2. Alteração da Diretriz de Utilização do procedimento Bloqueio com Toxina Botulínica Tipo A para Tratamento de Distonias Focais, espasmo Hemifacial e Espasticidade (com Diretriz de utilização) para a inclusão de tratamento de pacientes portadores de Migrânea Crônica

a) Apresentação da Sociedade Brasileira de Neurologia: Foi solicitada a alteração da DUT deste procedimento pela Sociedade Brasileira de Neurologia (SBN). Dr. Elder Nascimento, representante da SBN, fez a apresentação da solicitação e das evidências científicas relacionadas ao caso. A Academia Brasileira de Neurologia, em conjunto com a Sociedade Brasileira

de Cefaleia, encaminha uma proposta de alteração do DUT no objetivando a inclusão da cobertura de migrânea crônica, como exposta a seguir:

Cobertura obrigatória para portadores de migrânea crônica, quando preenchido pelo menos um dos critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II:

Grupo I

Cefaleia que ocorre em mais de 15 dias ao mês por um período superior a 3 meses e que apresenta características clínicas de migrânea (enxaqueca) no mínimo 8 dias ao mês (CID G43.0, G43.1, G43.3, G43.9).

Grupo II

a. gravidez ou amamentação;

b. hipersensibilidade à toxina botulínica ou a um de seus componentes;

c. doença neuromuscular associada (por exemplo: doenças do neurônio motor, miastenia gravis);

d. uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (por exemplo: aminoglicosídeos);

e. presença provável de anticorpos contra a toxina botulínica, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial.

Dr. Elder Nascimento, representante da SBN, explica que a toxina botulínica tipo A, também conhecida como Onabotulinumtoxina A, é uma potente neurotoxina derivada da bactéria Gram positiva Clostridium botulinum tipo A. Classificada terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular, a toxina bloqueia a condução neuromuscular devido à ligação aos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. A toxina botulínica tipo A foi aprovada pela primeira vez pela Food and Drug Administration (FDA) em 1989, para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e distúrbios do VII par craniano. A toxina botulínica tipo A para o tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica destina-se a substituir ou complementar as terapias disponíveis atualmente. Revelou-se uma alternativa segura e efetiva, se o tratamento for indicado corretamente e realizado por médico neurologista com treinamento adequado. Relata que os principais estudos sobre o tema são os ensaios clínicos Treempt I e Treempt II que demonstraram redução no número de dias com cefaleia e com migrânea, redução na intensidade e no número de horas de dor e redução no consumo de triptanas e de outros medicamentos analgésicos. Houve um incremento na qualidade de vida dos pacientes (classe I de evidência). Apresentou o Consenso Latino Toxina botulínica do tipo A, onabotulinumtoxinA, está indicada no tratamento profilático da migrânea crônica, em pacientes de 18 a 65 anos. Estudos recentes demonstraram eficácia semelhante entre onabotulinumtoxinA e topiramato no tratamento profilático da migrânea crônica, e os pacientes

que receberam onabotulinumtoxinA revelaram menos efeitos colaterais e menor índice de abandono ao tratamento. A OnabotulinumtoxinA representa mais uma arma no modesto arsenal terapêutico para migrânea crônica. Por fim, conclui que a toxina botulínica diminui o impacto da Migrânea crônica na vida dos sofrendores deste mal em várias esferas (Pessoal, interpessoal, social, familiar, trabalho, econômico, etc). Por este fato deveria ser incluída no rol de procedimentos da ANS por atingir uma grande parcela da população que não possui condições de obter este tipo de tratamento permitindo uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

b) Apresentação da FenaSaúde: Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, apresenta suas considerações sobre o tema, relembra e resume as evidências apresentadas pela sociedade. Afirma que O estudo *“Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults”* (Jackson, 2012) é uma meta-análise que verificou estudos randomizados controlados comparando uso de toxina botulínica A com placebo ou outras intervenções na cefaleia. Concluiu que a Toxina Botulínica A está associada a uma redução na frequência da migrânea crônica e na cefaleia diária, porém não apresentou melhora na frequência da migrânea episódica, da cefaleia tipo tensão e da cefaleia tipo tensão episódica. O estudo *“Onabotulinumtoxin A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Programhead”* (Aurora e cols, 2011) avalia a segurança e eficácia da Onabotulinumtoxina A como profilaxia da cefaleia em adultos com migrânea crônica. O desenho do estudo foi placebo controlado, grupo paralelo duplo cego, tratamento simples e duas fases durante 32 semanas conduzidos de janeiro de 2006 a agosto de 2008. Avaliou mais de 1.000 pacientes usando a Toxina Botulínica e observou redução significativa na frequência da cefaleia, redução nas horas cumulativas de cefaleia e redução na escala de dor. O estudo *“Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial”* (Diener e cols, 2010) avalia a eficácia e segurança da Onabotulinumtoxina A para a profilaxia da cefaleia nos adultos com migrânea crônica. O estudo PREEMPT 2 (estudo fase III com 24 semanas, duplo-cego, placebo controlado seguido de 32 semanas) com 347 pacientes utilizando a Toxina Botulínica e 358 pacientes o placebo observou uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo da Toxina Botulínica com relação a frequência da cefaleia. O NICE recomenda Toxina Botulínica tipo A como possível tratamento para a prevenção da cefaleia em adultos com migrânea crônica (cefaleia no mínimo 15 dias por mês com migrânea, durante mais de três meses, com as características de enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês). Já ter utilizado três diferentes drogas na profilaxia sem sucesso e sem uso excessivo de analgésicos. Recomenda ainda a suspensão imediata se o número de dias com cefaleia migrânea crônica por mês não reduzir, no

mínimo, em 30% após dois ciclos de tratamento ou se ocorrer mudanças da migrânea crônica para migrânea episódica dentro de três meses (menos que 15 dias com cefaleia por mês). O Aetna (Nov/ 2016) recomenda o uso da Toxina Botulínica A para a prevenção da migrânea crônica (mais de 14 dias por mês de cefaleia com duração mínima de 4 horas ao longo do dia) em adultos que usaram no mínimo três medicações de 02 classes de medicações profiláticas para cefaleia por, no mínimo, 60 dias (inibidores enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor angiotensina II, anti-depressivos, anti-epilepticos, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio). A Toxina Botulinica é considerada experimental para migrânea que não se encontra nos critérios anteriores. Se os pacientes não respondem a um curso de tratamento (12 semanas) há recomendação de descontinuar o tratamento. A representante da FenaSaúde afirma não ter encontrado parecer da CONITEC/MS. Não foram apresentadas evidências que comparassem a Toxina Botulínica com tratamento convencional evidenciando um ganho para a Toxina Botulínica. Conclui que, de acordo com os estudos encaminhados, a Toxina Botulínica não deve ser incorporada ao rol da ANS para prevenção de migrânea crônica.

c) Apresentação da Unimed Brasil: Dra. Silvana, representante da Unimed, apresenta suas considerações sobre o tema, relembra e resume as evidências apresentadas pela sociedade. Contextualiza o tema afirmando que A migrânea ou enxaqueca é um distúrbio neurológico debilitante de cefaleia primária (condições cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos). Tipicamente, a crise de migrânea se caracteriza por cefaleia de intensidade moderada a forte, predominante em um dos lados da cabeça, com caráter pulsátil e que piora com os esforços físicos. As alternativas para o tratamento profilático são: betabloqueadores (drogas de eleição), antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina e anticonvulsivantes. Dra. Silvana, representante da Unimed, confirma que os principais estudos sobre o tema são os ensaios Preempt e indica as fragilidades do estudo Preempt I, tais como: Observou-se desequilíbrio entre os grupos quanto às características basais; Os pacientes alocados no grupo tratado com Botox® tinham um número médio de episódios de cefaleia (12,3 vs. 13,4; $p=0,023$), migrânea (11,5 vs. 12,7; $p=0,006$), e horas de cefaleia ($p=0,022$) significativamente menor quando comparado ao grupo placebo; Além disso, a taxa de perda de seguimento com 24 semanas foi de 13,2% ($n=45$) e 12,7% ($n=43$) para os grupos Botox® e placebo, respectivamente, fato que pode ter eliminado o efeito da randomização e acentuado ainda mais estas diferenças basais entre os grupos; No quesito segurança, observou-se uma elevada taxa de eventos adversos em no grupo tratado com Botox® (59,7%). O grupo tratado com placebo também registrou taxas elevadas de eventos adversos (46,7%). Dúvidas quanto ao Cegamento dos pacientes. Dra. Silvana apresenta e questiona os

resultados do estudo Preempt I, como: Desfechos secundários: resultados favoráveis ao Botox®: -Diminuição na frequência média de dias de cefaleia (-7,8 vs. -6,4, p=0,006; IC 95% -2,4 a -0,4) e a variação na frequência média de migrânea (-7,6 versus -6,1; p=0,002; IC 95% -2,6 a -0,59) observados entre o dia 28 até a semana 24 comparados com os valores médios basais; observado desequilíbrio entre os grupos quanto às características basais; Desfechos secundários: resultados favoráveis ao Botox® quando se avaliou a variação na frequência média de dias de cefaleia (-7,8 vs. -6,4, p=0,006; IC 95% -2,4 a -0,4) e a variação na frequência média de migrânea (-7,6 versus -6,1; p=0,002; IC 95% -2,6 a -0,59) observados entre o dia 28 até a semana 24 comparados com os valores médios basais; É importante ressaltar aqui que, para estes parâmetros, foi observado desequilíbrio entre os grupos quanto às características basais. Conclui que o estudo sugere não haver diferença para o placebo quanto a: média de dias de episódios de migrânea comparada com os valores basais (-4,8 versus -4,9; IC 95% -1,21 a 0,26; p=0,206, Botox versus placebo); frequência de medicamentos para o tratamento de cefaleia aguda comparada com os valores basais (todos os medicamentos); (-10,3 versus -10,4; IC 95% -2,99 a 2,29; 0,795); frequência do uso de triptano comparada com os valores basais; (-3,3 versus -2,5; IC 95% -1,69 a -0,13; p=0,023). Questiona qual a significância clínica do estudo, se considerarmos apenas os resultados que mostraram diferença para placebo: Média de 1 dia de diminuição na frequência de cefaleia; e Média de 1,5 dias de diminuição na frequência de migrânea. Dra. Silvana apresenta e questiona os resultados do estudo Preempt II, como: Quando se analisa comparativamente os dois estudos (PREEMPT1 e 2) observa-se que, em geral, a eficácia do tratamento para o grupo tratado com Botox® se mantém similar nos dois estudos, enquanto o grupo placebo diminui; Os próprios autores do estudo chamam a atenção para o risco de perda do cegamento do estudo antes que o mesmo tivesse sido aberto; Os autores ressaltam que os resultados do PREEMPT2 podem ter sido superestimados uma vez que, como já se conhecia os resultados do estudo PREEMPT1 e que claramente poder-se-ia distinguir pacientes tratados com placebo daqueles que receberam Botox® (no placebo há ausência de relaxamento muscular local). Os resultados favoráveis ao grupo tratado com Botox: média de dias de cefaleia (-9,0 vs. -6,7, p<0,001; IC 95% -3,25 a -1,31); média de dias de migrânea (-8,7 versus -6,3; p<0,001; IC 95% -3,31 a -1,36); frequência de cefaleias graves/moderadas (-8,3 versus -5,8, IC 95% -3,37 a -1,48; p<0,001); número de horas de cefaleia (-132,4 versus -90,0; IC 95% -58,23 a -21,05); p<0,001); frequência do uso de triptano comparada com os valores basais; (-3,0 versus -1,7; IC 95% -2,24 a -0,6; p<0,001); frequência de episódios de cefaleia comparada com os valores basais; (-3,0 versus -1,7; IC 95% -2,24 a -0,6; p<0,001). Afirma que o estudo sugere não haver diferença entre os grupos para frequência de medicamentos para o tratamento de cefaleia aguda comparada com os valores basais (todos os medicamentos); (-9,9

versus -8,4; IC 95% -3,77 a 0,49; 0,132); a taxa de evento adverso foi de 65,1% versus 56,4% para os pacientes tratados com Botox® versus placebo; quando se considerou apenas eventos adversos graves, foi 4,3% versus 2,2% e a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi 3,5% versus 1,4%, para Botox® e placebo respectivamente; e não foram relatados os eventos adversos individualmente, os autores se limitaram a descrever os eventos adversos relacionados ao Botox® com taxa >5% (dor cervical 7,5%; fraqueza muscular 5,2%).

Por fim, conclui sobre as fragilidades dos estudos, como: ausência de um grupo comparador ativo; elevada taxa de eficácia para o grupo placebo; elevado risco de quebra do cegamento do estudo (admitido pelos próprios autores); resultados clínicos marginais; elevada taxa de eventos adversos; em resumo, houve uma grande resposta ao tratamento com placebo nestes ensaios, e a diferença entre toxina botulínica e placebo, para a maioria dos resultados, foi modesta, mesmo quando foi estatisticamente significativa; e questiona qual a significância clínica dos resultados obtidos nos estudos PREEMPT.

d) Debate: Dr. Elder Nascimento, representante da SBN, esclarece que o uso da toxina botulínica somente será mobilizado quando da falha da terapia medicamentosa de três classes diferentes. Comenta que não há como fazer estudo cegado com a utilização de injeção como medicamento. A mesa lembra que este dado não consta no formulário enviado. Dr. Elder Nascimento informa que a toxina botulínica traz o paciente de migrânea crônica e o leva para migrânea episódica, na qual são utilizadas terapia medicamentosa habitual. Discorda que os efeitos adversos são importantes. Comenta ainda que a ptose, um efeito adverso comum, dura uma semana. E apesar de os estudos apresentarem grande número de efeitos adversos, não houve descontinuidade na terapia com toxina botulínica. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, lembra que todos os estudos apresentados são comparados com placebo e nenhum estudo foi apresentado com essas características, ou seja, uso da toxina em segunda linha para pacientes não respondedores a terapia medicamentosa padrão. Dr. Elder Nascimento, representante da SBN, relata que há estudo que compara o topiramato e a toxina botulínica. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, esclarece que este estudo compara a eficácia direta entre os dois medicamentos, não responde ao questionamento feito anteriormente. Dr. Guttemberg, representante da SBN, afirma que o estudo não foi desenhado para esse fim, não foi critério de inclusão. O estudo tem o objetivo de identificar os pacientes respondedores à toxina. Dra. Silvana, representante da Unimed, lembra que o problema maior é que os estudos demonstram que os resultados positivos apresentados têm pouca relevância clínica, mesmo que possua relevância estatística. A mesa corrobora com o relatado pela Dra. Silvana. Relata ainda que o NATs da UFMG fez um estudo de revisão sistemática no qual aponta para este argumento, ou seja, apesar das evidências de melhora clínica, os ganhos são pequenos. O que preocupa é que

a enxaqueca tem alta prevalência, nesse sentido, o mais adequado é que os ganhos em saúde deveriam ser mais robustos frente alta prevalência e com potencial de alto impacto econômico. Neste sentido, a mesa informa que não recomendará sua incorporação.

e) Encaminhamento: O Cosaúde concluiu pela recomendação de **não alteração da DUT** do procedimento **“Bloqueio com toxina Botulínica do tipo A”** para inclusão da indicação de Migrânea Crônica em função da ausência de evidência robusta de ganhos para o paciente.

3. Anti-aquaporina-4 (AQP4) para diagnóstico diferencial para neuromielite ótica

a) Apresentação do Demandante: Foi solicitada a inclusão deste procedimento pela Sociedade Brasileira de Neurologia (SBN). Dr. Douglas Sato, representante da SBN, fez a apresentação da solicitação e das evidências científicas relacionadas ao exame Anti-aquaporina-4 (AQP4). Inicia relatando os principais achados dos estudos. Informa que está indicado em casos suspeitos de neuromielite ótica (NMO) e diferenciação entre esclerose múltipla (EM) e outras doenças inflamatórias do sistema nervoso central – SNC. Possui alta sensibilidade e especificidade nos Ensaios Anti-AQP4. Esclarece que os critérios diagnósticos de 2015 dividem os pacientes do espectro de NMO em: Anti-AQP4+ com 1 ou + ataque clínico; Negativos ou não testados: 2 ou + ataques clínicos em locais distintos e critérios de IRM; e o uso do Anti-AQP4 na prática clínica permite diagnóstico precoce e início de tratamento (redução do risco de incapacidade). Afirma que os critérios diagnósticos NMOSD com AQP4-IgG são: Pelo menos 1 ataque característico NMO; Teste positivo para AQP4-IgG com o melhor método disponível (recomendado ensaio baseado em células); e Exclusão de diagnósticos alternativos. Sendo os critérios diagnósticos NMOSD sem AQP4-IgG são: Pelo menos 2 lesões em locais típicos resultantes de um ou mais ataques clínicos e todos os itens que se seguem: Pelo menos 1 das lesões tem que ser NO, LETM, ou Sd da área postrema; Disseminação no espaço (2 ou mais locais típicos); Preenchimento de requisitos de imagem RM; Teste negativo para AQP4-IgG, usando os melhores métodos ou teste não disponível; e Exclusão de diagnósticos alternativos. Por fim, conclui que o exame Anti-AQP4 é instrumento valioso no diagnóstico de espectro de NMO, especialmente em casos atípicos (alta acurácia), permite início de tratamento precoce para reduzir risco de novos ataques e incapacidade (cegueira, paraplegia) e diferencia NMO de EM, evitando tratamentos de alto custo para EM que são ineficazes para NMO.

b) Apresentação da Unimed Brasil e Debate: Dra. Silvana, representante da Unimed, informa que não há necessidade de apresentação formal, apesar de possuí-la. Afirma que o exame é relevante, e recomenda a incorporação no Rol conforme relata Dr. Sato, no entanto, solicita que seja incorporado com diretriz de utilização, na intenção de que a solicitação não seja banalizada. Dr. Sato, representante da SBN, afirma que a solicitação do exame deve ser realizada por um neurologista, pois somente o neurologista tem condições específicas da boa indicação, e do ponto de vista prático, suspeita-se de refratariedade acima de 48 horas em emergência. A mesa esclarece que não restam dúvidas quanto aos benefícios de sua utilização e solicita que a sociedade formalize, até a próxima sexta-feira, uma proposta de DUT para o procedimento, colocando a questão do neurologista, a refratariedade em 48 horas e outras questões pertinentes.

C) Encaminhamento: O grupo concluiu pela recomendação **de incorporação** do procedimento “**Anti-aquaporina-4 (AQP4)**” para o diagnóstico diferencial da neuromielite óptica.

Encerrada a reunião do período da manhã do dia 22.02.2017

Data: 22 de fevereiro de 2017 – Tarde

Local: Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

Principais pontos discutidos

A reunião foi reiniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial e pela Gerente de Assistência à Saúde, da Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos, Dra. Raquel Medeiros Lisboa e Dra. Rochelle Alberto Martins Santos, respectivamente.

Dra Raquel fez novo informe ao grupo sobre os procedimentos para revisão do Rol, tarefas já executadas e próximas fases. Fez também breve explicação sobre a ferramenta de avaliação de tecnologias e como é utilizada no processo de revisão do ROL.

Estavam presentes representantes da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, Associação Médica Brasileira (AMB), Fenasaúde, Unimed Brasil, Unimed/BH, Abramge, SBD, UGT/Rio e ANS.

Apreciação dos procedimentos propostos pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica – SBPC para incorporação no Rol 2018

A mesa informa que foi enviado um email para o CoSaúde relatando a pré-análise dos procedimentos da patologia clínica, dada a variedade do envio do formulário, grau de

completude, procedimentos já cobertos e outros procedimentos que são exclusões permitidas pela Lei nº 9.656/98. Neste sentido, os representantes da SBPC, Álvaro e Victor Paiz, solicitam que os esforços para a execução da reunião sejam focados em doze procedimentos (incluindo os dois exames de carnitina).

Importante destacar que a SBPC não trouxe apresentação formal, havendo exposição oral sem apoio de documentos. Abaixo, segue a análise dos procedimentos:

4. Ácido beta hidróxi butírico, dosagem

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: marcador de acidose no acompanhamento do tratamento. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece que os estudos demonstram que o ganho é marginal, há falhas metodológicas e o exame ainda não tem parâmetros clínicos bem estabelecidos. A mesa informa que identificou os mesmos achados, complementando que o diagnóstico é clínico e rol já contempla o exame pesquisa de corpos cetônicos.

- a) **Encaminhamento:** o grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento “**Ácido beta hidróxi butírico, dosagem**” em função da ausência de evidências fortes sobre acurácia do exame.

5. Apolipoproteína E, genotipagem

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: auxiliar a caracterização do correto diagnóstico de Alzheimer. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, explica que os estudos indicam que parece ter uma boa relação no diagnóstico de Alzheimer, no entanto, a fisiopatologia não está bem estabelecida e conclui que uma metanálise afirma que mais estudos são necessários para robustecer esta possível correlação. A mesa informa que identificou os mesmos achados.

- a) **Encaminhamento:** o grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento “**Apolipoproteína E, genotipagem**” em função da ausência de evidências robustas.

6. Brucela, prova rápida

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: teste complementar ao arsenal diagnóstico, incorporar no rol é uma forma de capilarizar o exame no Brasil, disponível nos grandes laboratórios. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece que não encontrou em outros países, existem vários testes rápidos e questiona, qual ou quais tipos foram solicitados e existem no país. Explicou que os estudos possuem metodologias frágeis, apesar de ser muito barato, não vê relevância clínica e finaliza esclarecendo que os estudos encontrados foram realizados em pessoas já portadores da doença. A mesa informa que identificou os mesmos achados.

- a) **Encaminhamento:** o grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento **“Brucela, prova rápida”** em função da ausência de evidências fortes sobre acurácia do exame.

7. Carnitina livre, dosagem e Carnitina total e frações, dosagem

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: afirmam que é uma técnica para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece que os procedimentos já possuem cobertura obrigatória e sugere ajustar a correlação TUSS – Rol vigente para deixar mais claro a cobertura obrigatória. A mesa informa que concorda com as alegações da Dra. Silvana

- a) **Encaminhamento:** o grupo concluiu pela recomendação de **ajuste na correlação TUSS – Rol** para a correta identificação da **cobertura obrigatória já existente** para os procedimentos **“Carnitina Livre, dosagem e Carnitina total e frações, dosagem”**.

8. Lactogênio Placentário, Hormônio

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: teste complementar ao arsenal diagnóstico, marcador/preditor de malformação congênita. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, informa que os estudos indicam que são necessários mais estudos para dar robustez a esta possível associação. A mesa informa que identificou os mesmos achados e lembra de um estudo da Cochrane que concluiu pela existência de poucas evidências quanto a correta caracterização de malformação.

- a) **Encaminhamento:** o grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento **“Lactogênio placentário, hormônio”** em função da ausência de evidências fortes sobre acurácia do exame.

9. Fibronectina Fetal

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: teste complementar ao arsenal diagnóstico, preditor de parto prematuro, realizado à beira do leito, tem como vantagem a sua fácil execução. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, explica que os estudos indicam que são necessários mais estudos para dar robustez a esta possível associação. A mesa informa que identificou os mesmos achados indicando acurácia moderada para a caracterização de parto prematuro, informa que não há ganho quando o exame é realizado isoladamente, Conitec não recomendou sua incorporação, o exame do colo do útero é o exame padrão ouro, e finaliza com a informação que o Nice inglês não recomendou sua execução de forma isolada, neste sentido, representa apenas um custo agregado, na medida em que, é parte do protocolo a realização do exame de colo do útero. A mesa informa que o Canadá incorporou e desincorporou este procedimento pois não mudou a conduta médica das pacientes.

- a) **Encaminhamento:** O grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento **“Fibronectina Fetal”** pela ausência de evidências de ganho para as pacientes ou para o sistema.

10. Toxoplasmose por PCR, pesquisa

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: é teste realizado no líquido amniótico e auxilia no diagnóstico em pacientes imunodeprimidos. Houve breve discussão sobre a importância do teste na soroconversão da gestante. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece que o exame está contemplado no SUS, no entanto, é necessário um laboratório de alta qualidade e os valores ideais de referência não estão bem estabelecidos. A mesa informa que identificou metanálise e uma estudo da própria FioCruz indicando a necessidade de mais estudos para fortalecer as evidências. Dra. Miyuki, representante da AMB, informa que Toxoplasmose por PCR, pesquisa e líquido amniótico não consta na CBHPM.

- a) **Encaminhamento:** O grupo concluiu pela recomendação de **incorporação** do procedimento **“Toxoplasmose por PCR” com DUT** a ser elaborada pela SBPC com foco na gestante e soroconversão.

11. Esquistossomose por PCR

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: é indicada para o diagnóstico de *Schistosoma* sp em situações especiais onde alta sensibilidade e especificidade são requeridas. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece que é uma parasitose negligenciada na América Latina, é uma incorporação viável, usado como diagnóstico inicial para se evitar formas graves, avançadas da doença, ademais, o exame de escolha disponível (oograma nas fezes) tem baixa sensibilidade, desta forma, finaliza que o PCR na urina é simples e boa acurácia. A mesa acata a solicitação.

- a) **Encaminhamento:** O grupo concluiu pela recomendação de **incorporação** do procedimento **“Esquistossomose por PCR”** em função da melhor acurácia do teste em relação ao exame existente.

12. Procalcitonina

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: é utilizada como marcador laboratorial de septicemia e que valores elevados sejam indicativos de processos infecciosos mais graves, razão pela qual a procalcitonina serve para estratificar o risco de infecção generalizada. Dra. Silvan Kelles, representante da Unimed, esclarece que vários estudos foram identificados dentre os quais resumiu: a) revisão sistemática com metanálise teve como resultado a análise de 18 estudos. Concluiu-se que a acurácia diagnóstica procalcitonina na sepsis precoce em RN foi sub-ótima. Informações sobre os elementos chave, análise e acurácia do teste estavam frequentemente ausentes; b) outra revisão sistemática com metanálise identificou que o uso da procalcitonina como marcador de sepsis neonatal demonstrou acurácia moderada independentemente das diferenças dos critérios diagnósticos de sepsis e tempo de realização do exame de procalcitonina. Devido a relativa qualidade e quantidade de vieses dos estudos incluídos na metanálise, são necessários estudos de maior qualidade para investigar sua acurácia; c) uma terceira revisão com metanálise (2013) apresenta diversas limitações. Houve uma heterogeneidade muito grande entre os estudos incluídos prejudicando sua confiabilidade. Os estudos diferiram muito em relação à gravidade da sepse,

ao local de recrutamento dos pacientes (emergência, Unidade de Cuidados Intensivos) e ao valor de corte da procalcitonina. Apesar do critério de inclusão dos estudos terem sido infecção confirmada por critério microbiológico, há pouca informação de quais foram esses critérios especificamente. Sua recomendação foi uma evidência fraca em relação à acurácia da procalcitonina para: interrupção do tratamento com antibiótico em pacientes com elevada suspeita de sepsis em CTIs; e começar ou parar tratamento com antibióticos em pacientes nas unidades de emergência com suspeita de infecção bacteriana. Dra. Silvana finaliza lembrando que os valores de referência não estão bem estabelecidos. Os representantes da SBPC relatam que a evidência é frágil para algumas indicações. Lamentam, informando que o tempo foi limitado para uma melhor análise pois o email enviado pelo COSAÚDE foi enviado na quinta-feira anterior. Informa ainda que a SBPC estava avaliando trazer para a reunião um especialista para cada procedimento. A mesa esclarece que a SBPC poderia priorizar melhor as solicitações, e informa que a qualidade dos estudos enviados não foi adequada e finaliza lembrando que há mais e um ano o formulário já está disponível. A mesa relata que encontrou mais ou menos os mesmos achados.

- a) **Encaminhamento:** O Grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento **“Procalcitonina”** por não haver evidências robustas sobre acurácia, população beneficiada e benefícios para o paciente.

13. Quantiferon

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: teste útil para avaliação da tuberculose latente em pacientes que foram vacinados pela BCG. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, esclarece no Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o exame de rotina para diagnóstico de TBC latente é o PPD (Mantoux ou teste tuberculínico intra-dérmico) e guideline da NICE inglês (2016, enviado pelos solicitantes) indica também o teste intra-dérmico tuberculínico de Mantoux. Assim, finaliza afirmando que não há evidência de benefício clínico em indicar o Quantiferon em detrimento do PPD, que já possui cobertura obrigatória. A mesa esclarece que a acurácia não está bem estabelecida e não encontrou evidências robustas sequer em subpopulações, pois cada metanálise publicada é com subpopulações diferentes. Os representantes da SBPC insistem que o exame é relevante para subpopulações, imunodeprimidos, pacientes que abandonaram o tratamento, e solicita que seja incorporado com DUT. A mesa esclarece informa que o exame é promissor, mas evidências sugerem que mais estudos são necessários para melhor identificação de sua melhor aplicação.

- a) **Encaminhamento:** O Grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento “**Quantiferon**” por não haver evidências robustas sobre acurácia e população beneficiada.

14. Helicobacter, teste rápido

Os representantes da SBPC iniciam com uma sucinta explicação da utilidade do procedimento: teste útil para identificação Helicobacter por meio de coleta de gases após administração oral de um marcador. Dra. Silvana Kelles, representante da Unimed, faz análise dos estudos enviados pela sociedade. Esclarece que o estudo canadense enviado avaliou a precisão do diagnóstico e utilidade clínica do Teste respiratório com ureia marcada com carbono13 (13C UBT) - teste respiratório para H. pylori (adultos com dispepsia e suspeita de úlcera péptica que não têm características clínicas). Desse modo, as estimativas do 13C UBT foram de 98,1% (IC de 95; 96,3 - 99,0) para a sensibilidade e 95,1% (IC de 95%; 90,3-97,6) para a especificidade. Em 6 estudos que compararam o 13C UBT com sorologia: H Pylori respiratório apresentou sensibilidade 95,0% (90,1% a 97,5%) e especificidade 91,6% (81,3% a 96,4%); quanto a sorologia apresentou sensibilidade 92,9% (82,6% a 97,3%) e especificidade 71,1% (63,8% a 77,5%). Em 1 RCT → resolução dos sintomas, uso de medicamentos e consultas médicas semelhantes entre os braços 13C UBT, sorologia, endoscopia gástrica ou tratamento empírico. O 13C UBT é um teste preciso com alta sensibilidade e especificidade. Comparado à sorologia, tem maior especificidade. Resume nas seguintes considerações: Se considerarmos as indicações do II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori, de 2005, as indicações para o tratamento da HP são: Úlcera gastroduodenal, ativa ou cicatrizada; Linfoma MALT de baixo grau; Pós-cirurgia para câncer gástrico avançado, em pacientes submetidos a gastrectomia parcial; Pós-ressocção de câncer gástrico precoce (endoscópica ou cirúrgica); Gastrite histológica intensa. Essas situações, em princípio, não podem ser definidas sem a realização de endoscopia digestiva alta - EDA. A representante explica que um teste não-invasivo para HP só faz sentido se existir um perfil de pacientes que precisaria ser investigado e tratado para HP, mas que não teria indicação primária para a realização de EDA. Esse perfil existe? Para a Unimed existe alguma evidência. Finaliza com alguns questionamentos: Nos pacientes em que a EDA não evidenciou lesões ou doenças nas quais a erradicação da HP é claramente benéfica, deve-se pesquisar por HP? E no caso de se pesquisar a HP em pacientes nos quais o tratamento da HP não influencia o curso da doença, como DRGE, deve-se erradicar a HP? Ou seja, o perfil ideal seria o de paciente que precisaria ser investigado e tratado para HP, mas que não teria indicação primária para a realização de EDA. A mesa esclarece que o diagnóstico HP clássico é feito por EDA, mesmo para fazer o diagnóstico

diferencial. EDA é o padrão ouro. Os representantes da SBPC informam que estão de acordo com as colocações. No entanto, esclarecem que o teste respiratório é por método enzimático, a sorologia tem que realizar o anticorpo e o anatomopatológico pelo EDA é o melhor. Concorde que as indicações propostas têm o poder de evitar a realização da EDA desnecessárias. A mesa lembra que existem vários procedimentos no rol que se relacionam ao tema, EDA, as várias sorologias, urease, teste rápido. Lembra ainda que houve uma solicitação de adequação na nomenclatura do rol na sorologia para HP. Dra. Silvana, representante da Unimed, afirma que este tema se relaciona a outros casos que já foram discutidos no CoSaúde, a necessidade de um caminho ou conduta terapêutica bem definida, frente aos vários exames disponíveis. Sugere que se deva estudar a doença, diagnóstico e terapêutica em conjunto, ao invés de estudar exames específicos e separados de um contexto. Conclui que não se deva incorporar, ao contrário do proposto, até que se consiga construir uma conduta terapêutica. A mesa concorda com o exposto.

- a) **Encaminhamento:** O grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** do procedimento **“Helicobacter, teste rápido”** em função da necessidade de mais informações e argumentos para a construção de uma DUT adequada.

15. **Diretriz de Utilização para os procedimentos 1,25dihidroxi vitamina D e Vitamina "D" 25 HIDROXI, pesquisa e/ou dosagem (Vitamina D3)**

a) **Apresentação da Abramge:** Foi solicitada a inclusão de Diretriz de Utilização para o procedimento 1,25dihidroxi vitamina D. A representante da Abramge, Dra. Elisa, inicia com a exposição da fisiopatologia e relata os principais achados dos estudos. Uma controvérsia significativa surgiu na última década sobre os efeitos da vitamina D nos tecidos esqueléticos e não-esqueléticos. A demonstração de que o receptor da vitamina D é expresso em praticamente todas as células do corpo e o crescimento de dados observacionais que suportam uma relação do soro 25-hidroxivitamina D com doenças crônicas metabólicas, cardiovasculares e neoplásicas levaram à utilização generalizada da suplementação de vitamina D para a prevenção e tratamento de numerosos distúrbios. Embora estudos observacionais apoiem um forte argumento para uma associação entre a vitamina D e distúrbios musculoesqueléticos, cardiovasculares, neoplásicos e metabólicos, permanece uma escassez de ensaios clínicos randomizados de larga escala e de longo prazo. Assim, neste momento, são necessários mais estudos para concluir definitivamente que a vitamina D pode oferecer benefícios preventivos e terapêuticos em uma ampla gama de estados fisiológicos e doenças crônicas não-esqueléticas:

Pele, Obesidade e diabetes, Qualidade de vida, vários cânceres, Doenças cardiovasculares, Força Imune, Saúde materno infantil. Com base nas melhores evidências científicas disponíveis até o momento, não é possível estabelecer vínculo de causalidade entre baixos níveis séricos de 25(OH)D3 e câncer, doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2, doenças crônicas, obesidade, doença autoimune, gestação. Existe uma necessidade de grandes ensaios clínicos controlados e dados dose-resposta para testar os efeitos da vitamina D nos resultados dessas doenças. Portanto, não são recomendadas, para a população geral, nem a sua dosagem de rotina nem a suplementação dietética da vitamina D com fins preventivos. Lembra que as recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D dão conta de que há o consenso que a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do status de vitamina D (A), classificando-se os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D. Em contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D”; e os valores discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L). Os valores de corte para a concentração sérica de 25(OH)D3 não foram estabelecidos em relação à incidência ou prevalência de problemas de saúde de grupos populacionais. Eles foram calculados a partir da simples correlação com as concentrações de PTH sérico, o usado como padrão de referência. Em outras palavras, níveis de 25(OH)D3 abaixo de 20 ng/mL (divisor entre insuficiência e deficiência de vitamina D, conforme a maioria dos critérios adotados) desencadeiam elevação dos níveis de PTH acima do estabelecido como normal (desfecho intermediário), mas não representam, necessariamente, maiores riscos de aparecimento de doenças não ósseas (desfecho final). Por fim, informa que o Nice inglês recomenda o teste de vitamina D somente deve ser utilizado somente em pessoas com sintomas de deficiência ou em pessoas com alto risco. Na sequência, informa proposta de DUT para *Vitamina D 25 Hidroxi*:

1. Cobertura obrigatória para:

- a. Indivíduos com ou em risco de problemas músculo-esqueléticos, doenças cardiovasculares, doenças auto-ímmunes*
- b. Indivíduos com câncer;*
- c. Idosos, gestantes, obesos, diabéticos, hipertensos;*
- d. Pacientes com doença renal crônica ou aguda, transplantados;*
- e. Pacientes com doença hepática;*

- f. Pacientes em condições patológicas ou em uso de medicamentos que possam levar a perda óssea;*
- g. Pacientes em uso crônico de medicações que possam levar a diminuição da absorção intestinal de vitamina D (anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirais e antifúngicos);*
- h. Pacientes hospitalizados;*
- i. Pacientes desnutridos;*
- j. Pacientes com distúrbios da nutrição grave como anorexia que levem à ingestão inadequada de vitamina D;*
- k. Pacientes com distúrbios da absorção intestinal como síndrome do intestino curto e doença inflamatória intestinal crônica, doença celíaca, síndrome mal absorptiva pós-bariátrica;*
- l. Pacientes com pancreatite;*
- m. Pacientes com amiloidose;*
- n. Pacientes com exposição solar muito limitada, confinados, acamados;*
- o. Pacientes com quedas frequentes levando a fraturas.*

2. Cobertura não obrigatória para screening em pacientes hígidos, assintomáticos sem nenhuma das condições acima.

Em seguida, Dra. Elisa, representante da Abramge, dá início a exposição sobre o procedimento 1,25 dihidroxi vitamina D. Informa que, embora a forma ativa da vitamina D seja a $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$, esta não deve ser utilizada para avaliar sua concentração sérica, uma vez que sua meia-vida é de apenas 4 h e sua concentração é 1.000 vezes menor do que a de $25(\text{OH})\text{D}$. Além disso, no caso de deficiência de vitamina D, existe um aumento compensatório na secreção do PTH, o que estimula o rim a produzir mais a $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$. Desse modo, quando ocorre deficiência de vitamina D e queda dos níveis de $25(\text{OH})\text{D}$, as concentrações de $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ se mantêm dentro dos níveis normais e, em alguns casos, até mesmo mais elevadas. Produção desregulada de 1,25-dihidroxitamina D ocorre em doenças granulomatosas, sarcoidose e é causa incomum de hipercalcemia que deve ser suspeita quando os níveis de cálcio no sangue estiverem elevados e os níveis de hormônio paratiróide baixos. A enzima que ativa a vitamina D é produzida no rim, por isso os níveis sanguíneos de *1,25-di-hidroxitamina D* às vezes são importantes em

pacientes em diálise ou com doença renal em estágio final. A seguir informa proposta de DUT para *1,25-di-hidroxivitamina D*:

1. Cobertura obrigatória para pacientes com quaisquer das características abaixo relacionadas:

- *doenças renais crônicas com insuficiência renal confirmada ou suspeita;*
- *Doença congênita da enzima alfa-1-hidroxilase;*
- *Sarcoidose ou linfomas;*
- *Diagnóstico diferencial de hipercalcemia por doenças granulomatosas;*
- *Doenças da paratireoide confirmada ou suspeita.*

2. Cobertura não obrigatória para o diagnóstico de hipoavitaminose D.

Dra. Miyuki, representante da AMB, pondera que DUT em exames laboratoriais pode ser um problema, por que na elegibilidade, o paciente estando fisicamente e em jejum no laboratório, acaba por realizar o exame, no entanto, a posteriori, na análise das contas, a operadora glosa por que não atende aos critérios da DUT. Conclui que, em princípio não é contra, mas esta é uma tarefa de difícil operacionalização. Dra. Elisa, representante da Abramge, também pondera afirmando que que levantou o tema para abrir uma discussão, pois é extremamente relevante identificar os melhores usos de uma tecnologia e a melhor alocação de recursos dos exames realizados e sem necessidade. A mesa lamenta não ter recebido a metanálise apresentada na reunião e informa que somente recebeu os dados do consenso e do guideline. Informa que a gerência também teve dificuldade de encontrar estudos mais robustos sobre o tema. Dr. Fabiano Melo, representante do Conselho Federal de Odontologia, informa que a vitamina também está relacionada a doenças orais e tem papel importante na perda óssea nas doenças periodontais. Enfatiza que o importante é a questão clínica e não a economia por deixar de realizar algum exame. Dra. Tatiana, representante da FenaSaúde, enfatiza que fortalecer as boas práticas é questão premente e devemos abordar o tema como um todo. Finaliza afirmando que é desejável economizar em procedimentos desnecessários. Dra. Silvana, representante da Unimed, enfatiza que devemos centrar esforços nas diretrizes clínicas. Preparar um documento completo para o próximo rol, uma linha de cuidado para este tema. Dra. Elisa, representante da Abramge, concorda com Dra. Silvana e lembra que levantou o tema como uma primeira abordagem para posterior aprofundamento. A mesa sugere como tema a ser abordado como diretriz clínica, Vitamina D e Osteoporose, a ser discutida posteriormente.

- a) **Encaminhamento:** O grupo concluiu pela recomendação de **não incorporação** das DUT para os procedimentos **“1,25dihidroxi vitamina D e Vitamina "D" 25 HIDROXI, pesquisa e/ou dosagem (Vitamina D3)”** por serem necessários mais estudos sobre o tema osteoporose e mais evidências sobre Vitamina D .