



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

NIRMATRELVIR/RITONAVIR
para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não
hospitalizados de alto risco

2022 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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Incorporação de Tecnologias –
CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Clarice Moreira Portugal

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insu-
mos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, pro-
dutos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:
conitec.gov.br

NIRMATRELVIR/RITONAVIR

para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco

O QUE É A COVID-19?

A Covid-19 é uma doença causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que se dá em três fases: a de infecção inicial, a fase pulmonar e a fase hiperimune, quando ocorre uma resposta inflamatória aguda que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e que pode levar a lesões nos órgãos atingidos. Soma-se a isso o fato de que a Covid-19 pode adquirir uma maior gravidade, pois, em alguns casos, os anticorpos (proteínas que atuam na defesa do organismo) já presentes no corpo não conseguem diminuir a infecção pelo SARS-CoV-2 e podem facilitar a disseminação do vírus.

Vale lembrar que pacientes com idade avançada, prejuízo no funcionamento do sistema imune (responsável por combater agentes infecciosos, como vírus e bactérias), obesidade e doenças cardiovasculares têm risco aumentado de internação, intubação e morte. E mesmo aqueles que sobrevivem a uma internação em terapia intensiva frequentemente enfrentam sequelas e seu tratamento representa um alto custo para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A Covid-19 foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. No Brasil, o número de casos e de óbitos devido à doença esteve em queda entre junho e dezembro de 2021 em virtude, principalmente, do percentual da população vacinada. Dados do Our World in Data revelam que 74,7% da população brasileira já se vacinou com o esquema vacinal completo e 35,5% receberam doses de reforço. A partir de janeiro de 2022, contudo, a chegada da nova variante viral Ômicron levou a um aumento significativo das taxas de infecção

e a recordes diários de registros de novos casos. Dessa forma, em 28 de março de 2022, o Brasil atingiu a marca de quase 30 milhões de infectados e 658 mil óbitos associados à Covid-19.

COMO OS PACIENTES COM COVID-19 SÃO TRATADOS NO SUS?

O tratamento dos casos moderados a graves de Covid-19 representa um desafio, pois muitos desses pacientes já se encontram em estágios avançados da doença, quando se fazem notar um amplo comprometimento de órgãos e tecidos. Até o momento, para pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de suporte de oxigênio, o uso de corticosteroides é a opção clinicamente disponível, pois ao reduzirem reações inflamatórias, esses medicamentos podem contribuir para a recuperação desses pacientes. Também podem ser usados anticoagulantes injetáveis para prevenir a formação de coágulos e o consequente prejuízo na passagem de sangue nas veias. Já os antimicrobianos só devem ser utilizados quando ocorre ou se suspeita de alguma infecção bacteriana.

Por outro lado, o tratamento indiscriminado de casos iniciais, em especial de casos leves, pode gerar riscos desnecessários. Isso porque pode expor os pacientes a medicamentos potencialmente tóxicos, além de representar desperdício de recursos financeiros e de comprometer a infraestrutura logística necessária para garantir o acesso a tratamentos que sejam realmente efetivos.

É sabido também que o surgimento de novas variantes (como a Delta e Ômicron) põe à prova a efetividade das vacinas, uma vez que o desempenho de cada uma das fórmulas também é influenciado por características individuais, como a idade. De modo geral, elas apresentam um pior resultado em idosos. As vacinas também oferecem menor proteção a pessoas com comprometimento do sistema imune, como é o caso de pessoas que usam medicamentos imunosupressores (como aqueles utilizados para prevenir a rejeição do órgão em pacientes transplantados), pessoas em hemodiálise, pacientes com câncer

em tratamento com quimioterapia, entre outros. Sendo assim, apesar dos avanços da vacinação no Brasil, é importante que sejam oferecidas alternativas terapêuticas para essas populações.

MEDICAMENTO ANALISADO:

NIRMATRELVIR/RITONAVIR

Nirmatrelvir e ritonavir são dois medicamentos antivirais utilizados em conjunto para o tratamento da SARS-CoV-2. Sob o nome de Paxlovid®, essa associação medicamentosa é administrada por via oral e é indicada para pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que apresentam elevado risco de complicações e sem necessidade de uso de oxigênio suplementar. Afora isso, seus sintomas devem ter se iniciado em até cinco dias. Seu uso tem o objetivo de prevenir internações, complicações e morte.

O nirmatrelvir é uma molécula inibidora de uma importante enzima do SARS-CoV-2. Ao inibir essa enzima, o medicamento impede que o vírus se prolifere, tendo, assim, uma potente atividade contra o vírus da Covid-19 e outros coronavírus. O ritonavir, por sua vez, inibe a ação de uma enzima que degrada o nirmatrelvir. Com isso, o ritonavir colabora para que o nirmatrelvir fique por mais tempo disponível na corrente sanguínea, o que potencializa a sua ação.

Com respeito à eficácia, um estudo científico verificou que, para a população que recebeu o tratamento até o terceiro dia após o início dos sintomas, a estimativa de hospitalização ou morte por qualquer causa relacionada à Covid-19, até o dia 28, foi de 0,72% no grupo que utilizou a associação nirmatrelvir/ritonavir e de 6,53% no grupo placebo (ou seja, que recebeu uma substância que não tem efeito para a doença em questão). Isso representa uma diminuição de até 88,9% do risco de ocorrência dessas situações.

Quando se avaliou a adoção do tratamento até o quinto dia após o início dos sintomas, o percentual do grupo que usou o Paxlovid® foi de 0,77% e de 6,31% no grupo placebo. Com isso, a diminuição do risco de 87,8%

percebida no grupo que foi tratado até o quinto dia mostrou-se semelhante à do grupo que recebeu tratamento nos três primeiros dias após o início dos sintomas.

Portanto, o nirmatrelvir/ritonavir apresentou uma redução de risco de hospitalização e morte para pacientes com Covid-19 leve à moderada, não vacinados e que apresentam risco de agravamento da doença em ambos os grupos. Não há, até o momento, dados sobre a eficácia do medicamento em pacientes vacinados contra a Covid-19.

Quanto aos efeitos adversos, a sua presença foi similar entre os grupos nirmatrelvir/ritonavir (22,6%) e placebo (23,9%). Os eventos adversos mais frequentes foram alteração do paladar, diarreia, aumento do D-dímero (que pode sugerir alterações de coagulação e maior risco de trombose) e da alanina aminotransferase (cujo aumento está ligado a lesões ou problemas no fígado). Outros efeitos adversos frequentes são a diminuição da depuração renal da creatinina (o que pode estar ligado ao comprometimento da função renal), dor de cabeça, náusea e vômito.

De todo modo, vale ressaltar que há uma preocupação com respeito ao uso do nirmatrelvir/ritonavir em interação com outros medicamentos, como estatinas (medicamentos redutores dos níveis de colesterol), esteroides (substâncias que podem atuar no controle metabólico ou em características sexuais), hipnóticos sedativos (que induzem o sono), anticoagulantes e terapias arrítmicas (indicadas para doenças ou alterações cardíacas). Tais interações podem aumentar significativamente a chance de aparecimento de efeitos adversos com risco de vida, principalmente para pacientes que fazem uso de imunossupressores. Como muitos desses medicamentos são prescritos para idosos acima de 70 anos, que têm maior risco de complicações da infecção por SARS-CoV-2, a indicação do nirmatrelvir/ritonavir deve considerar todos os riscos envolvidos, bem como as medidas para diminuí-los.

Em termos econômicos, o uso do nirmatrelvir/ritonavir representa um custo de R\$ 57,26 por ano de vida com qualidade. Quando se leva em

conta o custo do tratamento em relação à sua efetividade e tendo como parâmetro um limite de R\$35.000,00 (medida que corresponde ao total das riquezas produzidas no país dividido por cada habitante), verificou-se que o uso do medicamento pode gerar uma economia de R\$ 26.700,99.

Para medir o impacto financeiro dessa incorporação para os cofres públicos, foram consideradas as pessoas a partir de 65 anos e os imunossuprimidos diagnosticados com Covid-19 no Brasil. O número de potenciais beneficiários do medicamento foi estimado a partir da quantidade de casos de Covid-19, nesses grupos, em dois períodos: dezembro de 2021 (população 1) e janeiro de 2022 (população 2).

Diante disso, foi observada uma economia de recursos de R\$1.835.844.979,56 (população 1) ou R\$18.952.091.189,37 (população 2) no período de cinco anos.

RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19 em pacientes imunocomprometidos com idade igual ou maior que 18 anos e pacientes com 65 anos de idade ou mais, que não requerem oxigênio suplementar e apresentam aumentado risco de progressão para forma grave da doença, independentemente do status vacinal. Esse tema foi discutido durante a 9^a Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 12 de abril de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que a tecnologia é custo-efetiva e que resulta em redução de taxa de eventos de hospitalização e morte por qualquer causa.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 22, durante 10 dias, no período de 18/4/2022 a 27/4/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

Na Consulta Pública nº 22 foram recebidas 36 contribuições: oito técnico-científicas e 28 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maior parte das contribuições recebidas concordou com a recomendação inicial da Conitec. Já as questões contrárias à incorporação da tecnologia basearam-se na possibilidade de erro no estudo apresentado, na existência de outras opções de medicamentos (ainda não disponíveis no SUS para tratamento da Covid-19 ou não recomendados pela Organização Mundial da Saúde) e na preocupação com os gastos em saúde. A Wyeth (empresa do grupo Pfizer, fabricante do medicamento) questionou a população-alvo utilizada nos estudos apresentados no relatório, sugerindo a ampliação da mesma, conforme critérios da bula do medicamento. A empresa também apresentou documento da Food and Drug Administration (FDA), que autoriza a administração do medicamento em dosagem reduzida para pacientes com insuficiência renal moderada. Após recebimento das contribuições na consulta pública, foram incluídas no relatório atualizações referentes às recomendações da OMS e de outra agência internacional de Avaliação de Tecnologia em Saúde, o NICE, bem como sobre os riscos de retorno da doença após o tratamento relatado pela imprensa internacional. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem o entendimento inicial sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida.

RECOMENDAÇÃO FINAL

A Conitec, durante a 108^a Reunião Ordinária, realizada nos dias 4 e 5 de maio de 2022, recomendou a incorporação no SUS do medicamento composto nirmatrelvir + ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento de Covid-19 nos seguintes grupos: de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com 18 anos ou mais (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com 65 anos ou mais.

DECISÃO FINAL

Com base na recomendação da Conitec, a secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde , no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos: de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com 18 anos ou mais (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com 65 anos ou mais.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_nirma-trelvir-ritonavir_Covid-19.pdf