

## Ata da 111ª Reunião Ordinária da Conitec

### Membros do Plenário – 03 de agosto de 2022

**Presentes:** SCTIE, ANS, CNS, SAES, CFM, SVS, SAPS, SGTES, CONASEMS, CONASS, ANVISA e SESAI

**Ausente:** SE.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

### **Retorno de consulta pública do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (pcdt)/diretrizes diagnósticas e terapêuticas (ddt) para deliberação final (recomendação final da conitec)**

**Título do tema:** Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.

**Solicitação:** Atualização de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Origem da demanda:** Atendimento ao Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011.

**Ata:** A representante do Grupo Elaborador contextualizou que a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo foi apreciada inicialmente na 108ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, ocorrida nos dias 04 e 05 de maio de 2022, quando foi encaminhada para a consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação. A Consulta Pública nº 34/2022 ficou disponível de 27 de maio a 15 de junho de 2022. Foram recebidas 235 contribuições, das quais a maioria era proveniente de pessoas do sexo feminino [n= 159 (67,7%)], de cor ou etnia branca [n= 160 (68,0%)] e da região Sudeste [n= 134 (57%)]. As contribuições de pessoas com idade entre 40 e 59 anos representaram 47,6% do total (n= 112) e de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 34,5% (n= 81). Ainda, a necessidade de incorporação tecnológica foi referida por 39,8% (n= 94). Dentre as contribuições recebidas, destacou-se a solicitação de alteração do termo "dosagem de cadeias leves livres" para "dosagem de

cadeias kappa/lambda leves livres séricas", conforme padrões nacionais, internacionais e nomenclatura estabelecida pela própria Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, pela sociedade médica na CBHPM e pelo rol ANS 4.03.24.26-5, a qual foi acatada. Foi solicitada a inclusão dos exames FISH, PETSCAN e de eletroforese de proteínas na seção diagnóstico. Nesse sentido, foi informado que o uso do FISH foi ampliado no SUS para detecção de alterações citogenéticas de alto risco, conforme disposto pela Portaria SCTIE/MS nº 20, de 11 de março de 2022, que a eletroforese de proteínas já está disponível no SUS sem restrição para o paciente com mieloma múltiplo desde que indicada pelo médico e que a avaliação de incorporação do exame PETSCAN não foi priorizado durante a reunião de escopo. Também foi questionada a não inclusão das tecnologias lenalidomida, bortezomibe, daratumumabe, carfilzomibe e ixazomibe no documento atualizado. Sobre os medicamentos, foi apontado que: a lenalidomida foi avaliada pela CONITEC, de acordo com os Relatórios de Recomendação nº 700 e 701, com recomendação desfavorável; o bortezomibe está incorporado no SUS, desde 2020, conforme as Portarias SCTIE/MS nº 43, 44 e 45; e a incorporação do carfilzomibe está em processo de avaliação pela CONITEC. Os outros inibidores de proteassoma, ixazomibe e anticorpos monoclonais não foram priorizados para esta atualização. Por fim, para os medicamentos avaliados pela Conitec com recomendação desfavorável à incorporação, foi alterado o termo “não recomendação” por “não preconização”, considerando o modelo de fornecimento e financiamento da assistência oncológica no âmbito do Sistema Único de Saúde. Todos declararam não possuir conflito de interesse com a matéria e o registro de deliberação foi assinado.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 759/2022.

**Deliberação inicial protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (pcdt)/diretrizes diagnósticas e terapêuticas (ddt) – encaminhamento para consulta pública**

**Título do tema:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1 e 2.

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação do risdiplam.

**Apresentação inicial do PCDT:** Apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS e por pesquisador do Grupo Elaborador do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG).

**Ata:** A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) contextualizou a elaboração do documento, que ocorre em atendimento à incorporação do risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022, bem como para o tratamento da AME tipo 2, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022. Ainda, foi destacado que a Conitec recomendou desfavoravelmente e o Ministério da Saúde não incorporou o risdiplam para AME tipo 3a. O pesquisador do grupo elaborador apresentou a proposta da atualização do documento, informando que as atrofias musculares espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal, sendo a AME 5q a forma mais comum entre esse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e no tronco encefálico. Os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) e os aspectos de diagnóstico não foram alterados. Os critérios de inclusão específicos para o uso de risdiplam foram iguais àqueles já estabelecidos para o uso de nusinersena na versão vigente do PCDT. Já os critérios de exclusão para risdiplam foram pacientes com idade inferior a 2 meses de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população. O tratamento farmacológico visa a tratar e evitar a progressão da doença e o tratamento não farmacológico abrange, essencialmente, os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos, não sofrendo alteração. No tratamento medicamentoso preconizado pelo PCDT, foi incluída a forma farmacêutica do risdiplam e destacado que o nusinersena e o risdiplam não devem ser utilizados concomitantemente. Ainda, foram incluídas informações sobre o esquema de administração do risdiplam, bem como orientações



para sua constituição antes da dispensação, a qual deve ser realizada por um profissional de saúde em farmácia que atenda aos padrões de boas práticas recomendados pelas normas da ANVISA. Foi informado que a dose diária recomendada de risdiplam para pacientes com AME é determinada pela idade e pelo peso corporal, sendo incluídas orientações sobre o regime de dose no PCDT. Também foram incluídas as situações que indicam a interrupção do uso de risdiplam e, para o nusinersena, foi incluída a regressão nos indicadores de mobilidade das escalas CHOP-INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) e HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded) após 12 meses de tratamento. Os benefícios esperados com o uso do risdiplam são os mesmos daqueles esperados no tratamento com nusinersena. O monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos 1 e 2 em tratamento com nusinersena e risdiplam deve ocorrer a cada 6 meses. Após a apresentação, a representante do DGITS fez comentários visando à melhoria do documento e sugeriu a elaboração de um algoritmo de tratamento, considerando que os dois medicamentos não podem ser utilizados concomitantemente, além de apresentarem formas farmacêutica distintas (nusinersena de administração intratecal e risdiplam de administração oral). Foi apontada a necessidade de rever a periodicidade de monitoramento (seis meses), por ser muito longo para a clínica do paciente. Ainda, destacou-se a necessidade de rever os critérios de inclusão para o tratamento da AME tipo 2, considerando as especificidades de cada um dos medicamentos preconizados. O representante do grupo elaborador destacou que a falta de evidências comparando os benefícios e riscos das tecnologias é um desafio para que apenas um deles seja definido como início de tratamento e ponderou que a preferência das famílias poderá ser o risdiplam devido à sua maior comodidade posológica e de administração. O especialista convidado apontou que o tempo de monitoramento recomendado no Protocolo considera a possibilidade de a ventilação mecânica ser necessária por outras complicações e o retorno do paciente ao estágio anterior, sendo que esse tempo varia conforme o tipo de AME: para os pacientes com AME tipo 2, seis meses pode ser considerado um tempo ideal enquanto para os pacientes com AME tipo 1, seis meses pode ser uma periodicidade longa. Destacou a importância de o Protocolo esclarecer que os dois tratamentos não podem ser usados concomitantemente, destacando que a



diferença entre os medicamentos é a via de administração. O especialista opinou que um algoritmo de tratamento pode ser inviável, cabendo ao médico assistente escolher o tratamento de acordo com as características do paciente e a comodidade posológica de cada medicamento e questionou a exclusão dos pacientes de zero a dois meses de idade para o uso do risdiplam, uma vez que para essa população seu uso é mais fácil do que o nusinersena. O representante do grupo elaborador informou que foi preconizado o uso do risdiplam a partir dos dois meses de idade, conforme aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), embora a agência Food and Drug Administration (FDA) já tenha aprovado o uso do risdiplam para menores de dois meses. Os representantes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Anvisa informaram que verificariam se a ampliação da faixa etária já havia sido solicitada à Anvisa, a fim de auxiliar a Comissão. A representante do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) questionou a necessidade de ambiente adequado para a constituição do risdiplam e qual seria a logística da rede necessária para sua distribuição. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) informou que o fluxo de distribuição e acesso ao nusinersena já está estabelecido e que o risdiplam obedeceria ao mesmo fluxo, sendo a constituição realizada em centros de referências. A representante da SCTIE questionou como ocorre a mudança do tratamento quando há falha terapêutica no uso de um dos medicamentos, e se há como preconizar, preferencialmente, o uso de risdiplam para novos casos, considerando que ele apresentou uma relação de custo-efetividade dominante em relação ao nusinersena. O representante do grupo elaborador concordou que, além da avaliação econômica, o risdiplam apresenta melhor comodidade de uso e ressaltou que o Protocolo não veda a mudança no tratamento, apenas o uso simultâneo dos medicamentos. No entanto, destacou que não há evidências sobre a transição dos pacientes entre os tratamentos e que pode ser considerado o tempo de meia de vida de cada um dos medicamentos. Sobre a troca de medicamento, o especialista apontou que, caso o paciente precise interromper o tratamento por falta de efetividade (por exemplo, paciente em ventilação mecânica por 24 horas), este não deve manter o uso de nenhum dos medicamentos. O especialista retomou a discussão sobre a idade preconizada no PCDT para o uso de risdiplam, apontando que a idade limite de 12 anos foi baseada nos estudos envolvendo



nusinersena e ressaltou que os estudos com risdiplam mostram benefícios em pacientes com até 25 anos de idade. Considerando toda a discussão, o representante do grupo elaborador concordou que o texto do PCDT poderá ser melhorado, visando a maior clareza, acrescentando que pode haver dificuldade para encontrar evidências que respondam alguns pontos levantados, em especial o algoritmo do tratamento. A representante do DGITS pontuou sobre a necessidade de considerar as especificidades de AME tipo 1 e tipo 2 no Protocolo e de estabelecer qual dos medicamentos deve ser utilizado por pacientes novos, ressaltando que, como os dois medicamentos apresentam eficácia semelhante, a Comissão poderá utilizar outros critérios para definição do algoritmo, uma vez que a Conitec avalia também o aspecto econômico. A representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) apontou que definir a escolha do medicamento conforme critério médico poderá levar à alta imprecisão na programação de aquisição dos medicamentos, com risco de desperdício, e ressaltou a dificuldade na recomendação de apenas um medicamento dada a falta de evidências para esta decisão. A representante da SCTIE destacou que a Conitec também considera a avaliação econômica e o impacto orçamentário de uma tecnologia. Após todas as discussões, considerando os aspectos logísticos e econômicos, definiu-se que o risdiplam deverá ser o medicamento preferencial para os casos novos e que seria verificada a diferença da idade para o uso do risdiplam.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1 e 2.

**Apreciação inicial do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus em adultos receptores (R+) de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao citomegalovírus (CMV).**

**Título do tema:** Letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus em adultos receptores (R+) de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao citomegalovírus (CMV).



**Tecnologia:** Letermovir.

**Indicação:** Profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico soropositivos (R+) para CMV.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** MSD Farmacêutica LTDA.

**Apresentação:** Colaboradoras do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS), além da participação de um representante na perspectiva do paciente.

**ATA:** A colaboradora do CCATES enfatizou que o TCTH tem como objetivo o tratamento de algumas doenças do sangue e que a imunossupressão utilizada no pós-transplante está relacionada com o desenvolvimento de complicações, como a infecção por CMV. O CMV pode permanecer em latência e de forma assintomática por muito tempo durante a vida do indivíduo, mas em transplantados a infecção por CMV tende a ser mais sintomática e impactante na mortalidade. Informou que a infecção clinicamente significativa por CMV (ICS-CMV) corresponde ao isolamento do vírus ou a detecção dos seus componentes genético ou proteico em fluidos ou tecidos do indivíduo. A ICS-CMV pode levar à doença por CMV em imunocomprometidos. Destacou que a profilaxia ocorre em receptores de TCTH (R+) para CMV, antes da detecção do vírus no indivíduo, e que a terapia preemptiva corresponde ao tratamento dos pacientes com ICS-CMV com o objetivo de evitar a doença por CMV. Atualmente, no SUS, não há medicamentos para a profilaxia de ICS-CMV, mas a terapia preemptiva está disponível e poderá ser indicada quando o CMV for detectado por meio de sorologia no pós-transplante. O letermovir é um antiviral em comprimido, com indicação profilática para a condição e os pacientes em questão, e teve como preço proposto pelo demandante para a incorporação os valores de R\$ 21.930,56 para a apresentação de 240 mg e de R\$ 23.825,79 para a de 480 mg, sendo ambas as apresentações com 28 comprimidos e com isenção de impostos. Nestas condições, o preço unitário da profilaxia com letermovir é de R\$ 783,23 e de R\$ 850,92 para as doses de 240 mg e 480 mg, respectivamente. Para os cálculos da avaliação econômica (AE) e da análise de impacto orçamentário (AIO), o preço unitário



do letermovir utilizado foi uma média dos valores das duas dosagens devido à redução de dose entre os pacientes que utilizam a ciclosporina, que pode chegar a 50% dos casos. O conjunto da evidência clínica foi oriundo de 18 estudos, sendo 15 observacionais, um ensaio clínico randomizado (ECR) e duas extensões do ECR. Na análise crítica, um estudo incluído pelo demandante foi excluído por se tratar de um subgrupo populacional que apresentava o DNA do CMV. A ICS-CMV foi avaliada em 15 estudos, sendo que em 11 os resultados foram favoráveis ao letermovir. A doença por CMV foi avaliada por cinco estudos e em um deles o resultado foi favorável ao letermovir. Entre cinco estudos que avaliaram a doença do enxerto contra o hospedeiro, dois favoreceram o letermovir, mas no estudo pivotal não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem a intervenção. Nenhum estudo favoreceu o letermovir no que tange à mortalidade por todas as causas, ao tempo médio de reinternação e à taxa de internação. Com relação aos eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos letermovir e placebo no estudo pivotal. O ECR e um estudo observacional foram avaliados como de baixo risco de viés, e os demais estudos observacionais foram avaliados como de risco moderado. Na AE, o demandante apresentou uma razão de custo-efetividade (RCEI) de aproximadamente R\$ 166,6 mil reais por ano de vida ganho e uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 183,6 mil reais, em um horizonte temporal de tempo de vida, e concluiu que o letermovir é custo-efetivo, considerando incorporações recomendadas recentemente pela Conitec. Entre as incertezas apresentadas na AE elaborada pelo demandante, destaca-se a divergência de algumas probabilidades de ocorrência de eventos descritos entre o dossiê e a planilha eletrônica, a alocação dos custos somente do primeiro ano diante dos 15 anos de acompanhamento após TCTH e as utilidades se referirem às preferências dos pacientes de outro país, além de algumas premissas assumidas pelo proponente. A RCEI apresentada em um novo modelo econômico proposto foi de cerca de R\$ 846,6 mil reais em 65 dias de uso do letermovir, conforme dados de um ECR e com isenção de impostos, podendo chegar a R\$ 1,391 milhão de reais em 100 dias de uso do letermovir, conforme bula e com isenção de impostos, em um horizonte temporal de um ano. Na AIO, a estimativa populacional considerou os dados do Registro Brasileiro de Transplantes entre 2018 e 2021 e um novo cálculo foi





realizado devido às incertezas quanto as probabilidades de ocorrência de eventos. Em um cenário com difusão gradativa do letermovir, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 79,0 milhões, com isenção de impostos, a R\$ 100,0 milhões, sem isenção de imposto, em cinco anos. Em um cenário com difusão acelerada, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 224,0 milhões, com isenção de impostos, a R\$ 271,0 milhões, sem isenção de imposto, em cinco anos. Com relação às agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), a do Reino Unido, a da Escócia e a da França recomendaram a incorporação do letermovir e a da Austrália não recomendou. A agência da Austrália considerou incerto os benefícios atribuídos ao letermovir quanto à mortalidade e à reinternação. No monitoramento do horizonte tecnológico, foram detectadas duas tecnologias, maribavir, de uso oral, e posoleucel, de uso intravenoso (IV), sendo que nenhuma possui registro na Anvisa e ambas não possuem indicação para profilaxia. Na perspectiva do paciente, não houve inscritos que utilizaram o letermovir. Todavia, o representante que participou da reunião compartilhou a sua experiência com a ativação do CMV pós TCTH. Segundo relatou, após ser diagnosticado com leucemia aguda em 2018, houve a indicação do TCTH e o uso de vários medicamentos. O transplante foi alogênico e ocorreu de forma satisfatória. Cerca de 30 dias após o TCTH, foi detectado a primeira ativação do CMV e iniciado o tratamento com ganciclovir. Este antiviral é de uso IV e necessita da presença do indivíduo no hospital para a sua administração, que pode trazer maiores riscos e complicações na saúde de um paciente que está transplantado e imunossuprimido, além do prejuízo emocional em retornar ao hospital após vários dias de internação devido ao transplante. Em sua percepção, a possibilidade de contar com um medicamento de uso profilático que evita a ativação do CMV resultaria em grandes benefícios para o paciente, seja por questões logísticas, evitando a sua locomoção até o hospital, ou por questões de saúde, evitando os riscos inerentes ao imunossuprimido quanto a outras infecções, a perda do enxerto devido as complicações provocados pelo CMV e até o óbito. O representante destacou que o valganciclovir, por ser de uso oral, auxilia o paciente quanto ao seu desejo de evitar os transtornos relacionados com o retorno ao hospital. Contudo, enfatizou que desconhece a disponibilidade do valganciclovir no SUS, pois, quando precisou, teve muitas dificuldades e o adquiriu por meios próprios, por



doações ou por meio do plano de saúde. Por fim, informou que necessitou utilizar o ganciclovir e o valganciclovir por cerca de cinco vezes após o transplante devido às reativações do CMV e que ambos os medicamentos sempre apresentaram resultados satisfatórios, sem experimentar eventos adversos graves. Na sequência, o Plenário da Conitec considerou questões como: (i) os procedimentos relacionados com os transplantes visam cobrir todo o atendimento ao paciente, incluindo o possível uso de medicamentos no âmbito hospitalar; (ii) a ausência do valganciclovir na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e a sua indisponibilidade de uso no tratamento preemptivo por meio do SUS; (iii) a possibilidade de inserir os procedimentos secundários em nível ambulatorial na Autorização de Internação hHospitalar - AIH; (iv) o aumento no percentual de mortalidade apontado no ECR que compõe o conjunto da evidência clínica entre 24 e 48 semanas de acompanhamento; (v) as evidências apontarem para redução no percentual de ICS-CMV, mas não demonstrarem redução de mortalidade por todas as causas no uso do letermovir; (vi) a inclusão de comorbidades que não estão relacionadas especificamente com o CMV na AE e as incertezas de se considerar o horizonte temporal de 15 anos proposto pelo demandante em seu modelo econômico; (vii) os valores significativos estimados na AE e na AIO e (viii) os motivos que levaram à não incorporação do letermovir pela agência de ATS da Austrália e à incorporação pelas outras agências consideradas no Relatório. Considerou-se a ausência de redução na mortalidade por todas as causas com o uso do letermovir, os custos significativos por anos de vida ganhos na avaliação econômica e os valores estimados no impacto orçamentário com uma possível incorporação do letermovir. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico soropositivos (R+) para CMV.

**Deliberação inicial protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (pcdt)/diretrizes diagnósticas e terapêuticas (ddt) – encaminhamento para consulta pública**

**Título do tema:** Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

**Solicitação:** Atualização de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Origem da demanda:** Atendimento ao Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011

**ATA:** A técnica da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) contextualizou o processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama, cuja versão vigente foi publicada por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019. Foi informado que a reunião de escopo ocorreu no dia 21 de maio de 2019, que o grupo elaborador dessa atualização foi o Hospital Alemão Oswaldo Cruz e que o documento foi apreciado inicialmente na 101ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, realizada em 19 de julho de 2022. Após a contextualização, a representante do grupo elaborador apresentou os principais pontos das DDT. Foram apresentados: a introdução e os dados epidemiológicos atualizados; os códigos da CID-10 preconizados e não alterados; o diagnóstico e a classificação e estadiamento. Também foram apresentados os critérios de inclusão (pacientes mulheres de qualquer idade que apresentem diagnóstico de: i. câncer de mama invasivo ou infiltrante estágio I a IV, do tipo ductal infiltrante, comprovado por histologia; ou ii. câncer de mama invasivo ou infiltrante estágio I a IV, do tipo lobular infiltrante, comprovado por histologia) e os critérios de exclusão: pacientes que apresentarem diagnóstico de outros tipos de câncer de mama. A seção tratamento foi organizada em 5 (cinco) partes, conforme os tipos de carcinomas de mama, a saber: i. tratamento inicial da doença localizada estádios I a III; ii. tratamento da paciente hormônio positivo (luminal A e B) e HER-2 negativo; iii. tratamento HER-2 positivo; iv. tratamento do câncer de mama triplo negativo e; v. tratamento da doença avançada (metastática) – estágio IV. Sobre o tratamento inicial da doença localizada estádios I a III, foi adicionada a possibilidade de usar calculadoras de risco de classificação de predição de benefício, como a PREDICT, para subsidiar a decisão sobre a quimioterapia adjuvante. Já o tratamento da paciente



hormônio positivo (luminais A e B) e HER-2 negativo deve consistir na cirurgia conservadora nos casos em que o tumor é operável. Após a cirurgia, pacientes com baixo risco de recorrência devem realizar radioterapia adjuvante e as pacientes com riscos intermediário ou alto devem realizar quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante. Para as pacientes que expressam receptores hormonais, a hormonioterapia está indicada por 5 anos com possibilidade de extensão por até mais 5 anos, conforme o risco e benefício de cada paciente e medicamento utilizado. Quando o tumor não é operável, pode ser realizada a hormonioterapia neoadjuvante (indicada tanto para os tumores luminais A quanto para os luminais B) ou a quimioterapia adjuvante (indicada somente para os luminais B). Após a quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia deve ser realizada em todas as pacientes. Após a hormonioterapia neoadjuvante, naquelas pacientes que apresentarem progressão da doença, a cirurgia deve ser realizada. Já em pacientes que não apresentarem progressão da doença após 6 meses, pode ser realizada a cirurgia ou o tratamento pode ser prolongado. Após cirurgia ou prolongamento do tratamento, todas as pacientes são reclassificadas, conforme o risco de recorrência do tumor. Em pacientes de baixo risco, deve ser realizada a quimioterapia ou radioterapia como tratamento adjuvante. Para as pacientes com riscos intermediário ou alto, deve ser realizada a radioterapia adjuvante. Por fim, em pacientes que expressam receptores hormonais, realiza-se a hormonioterapia por 5 anos com possibilidade de extensão de até 5 anos, conforme o risco e benefício de cada paciente e medicamento utilizado. Nesta atualização, foi incluída a possibilidade de supressão ovariana com tamoxifeno ou inibidor de aromatase ou somente tamoxifeno para as pacientes pré-menopáusticas após quimioterapia adjuvante ou para as pacientes com idade menor que 35 anos. Outra modificação foi a terapia estendida, de modo que as pacientes que fizeram uso de tamoxifeno por 5 anos devem utilizar esse medicamento por mais 5 anos e as pacientes que fizeram o uso de inibidores de aromatase devem prolongar o seu uso por mais 2 anos aproximadamente. Para pacientes que trocarem de tratamento (switch), a terapia estendida deve ser definida conforme eventos adversos apresentados e preferência individual. Sobre o tratamento das pacientes HER-2 positivo, foi incluída a possibilidade de uso do trastuzumabe entansina por pacientes estágio III com doença residual após tratamento neoadjuvante, conforme recomendação favorável do Plenário da Conitec



em sua na 110ª Reunião Ordinária, ocorrida em 06 e 07 de julho de 2022. Também foi apresentado o uso de bisfosfonatos (zoledronato) como adjuvante por três anos nas pacientes com câncer de mama pós-menopáusicas ou pré-menopáusicas que realizaram supressão ovariana. Sobre o tratamento da doença avançada (metastática) – estágio IV, foram incluídas orientações de uso dos inibidores de ciclinas, incorporados para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER-2, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021. Por fim, foram apresentadas as seções de monitorização do tratamento e de gestão e controle. Após a apresentação, os representantes do plenário da Conitec levantaram as seguintes considerações/questionamentos: i. é preciso deixar mais claro que o carcinoma in situ (restrito à camada basal), independentemente do tamanho, está fora do escopo destas DDT; ii. os fluxogramas apresentados devem ser corrigidos na parte que citam “quimioterapia ou hormonioterapia”, pois em todos os estágios pode-se indicar essas terapias de maneira concomitante. Por isso, sugeriu-se a substituição de “ou” por “+/-”; iii. os bisfosfonatos como adjuvante pelas pacientes que realizaram supressão ovariana não podem ser incluídos na atualização sem que os mesmos sejam apreciados pelo plenário da Conitec; iv. substituir o termo “intolerância ao tratamento sistêmico” (página 59 do RR) por “toxicidade ao tratamento sistêmico”; v. na parte de gestão e controle, informar que o trastuzumabe e o pertuzumabe são fornecidos pelo Ministério da Saúde e que os procedimentos diagnósticos (clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos e cirúrgicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>); vi. verificar a possibilidade de incluir as probabilidades que correspondem aos riscos (baixo, médio e alto) da classificação de recorrência para decidir sobre a terapia neoadjuvante; e vii. foi questionado se seria oportuno manter a seção de rastreamento, em que pese ter sido informada a expectativa de ser publicado um documento específico sobre o rastreamento do carcinoma de mama. Todos declararam não possuir conflito de interesse com a matéria.



**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

**Apreciação inicial da inclusão de nova apresentação do medicamento omalizumabe 150mg/ml solução injetável em seringa preenchida para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave.**

**Título do tema:** Inclusão de nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa-ação (LABA).

**Tecnologia:** Omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida.

**Indicação:** Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

**Solicitação:** Incorporação de nova apresentação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Apresentação:** Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** A técnica do DGITS informou aos presentes a necessidade de inclusão de nova forma farmacêutica do omalizumabe (150mg/mL solução injetável em seringa preenchida), que atualmente é disponibilizado sob a forma de pó liofilizado (150 mg) para reconstituição (tema apreciado pela Conitec e tecnologia incorporada por meio da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 64, de 30 de dezembro de 2019). A técnica apresentou os critérios de inclusão para pacientes elegíveis a essa tecnologia pela versão atualizada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma e ressaltou que somente a apresentação em pó para solução injetável de 150 mg consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Posteriormente, foi apresentada a ficha técnica da tecnologia, que exceto pelo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, não difere da apresentação incorporada. A empresa fabricante do medicamento informou que em setembro de 2022 a fabricação mundial da apresentação do medicamento em pó liofilizado será descontinuada e que, a partir de dezembro de 2022, a seringa



preenchida estará disponível no Brasil. Com relação às características clínicas, não são esperadas diferenças em relação às duas apresentações uma vez que ambas são bioequivalentes, com efeitos clínicos comparáveis, no entanto, a seringa preenchida apresenta benefícios adicionais em termos de tolerabilidade e facilidade de administração. Considerações quanto aos aspectos econômicos, foi apresentado que não haverá mudança no preço da nova apresentação em relação à apresentação atualmente incorporada; e que não são esperadas alterações no cenário econômico e incrementos financeiros adicionais ao SUS, uma vez que o preço e a posologia serão os mesmos. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa-ação (LABA)

#### **Apreciação inicial da empagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classes funcionais NYHA II.**

**Título do tema:** Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e classe funcional NYHA II.

**Tecnologia:** Empagliflozina (Jardiance®).

**Indicação:** Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Boehringer Ingelheim do Brasil®.

**Apresentação:** Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração. No Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza-se tratamento medicamentoso com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonistas ou



bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) associados a betabloqueadores e antagonistas de receptores mineralocorticoides. Iniciou-se a apresentação com uma breve explicação sobre a incorporação da dapagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida que ocorrera no mês anterior. Seguiu-se com a apresentação das evidências científicas explicando que a utilização de empagliflozina em associação ao tratamento com IECA ou BRA isolado diminuiu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade por causas cardiovasculares em 23% em média e diminuiu também o risco de hospitalização por todas as causas e por causas cardiovasculares. O uso de empagliflozina foi associado a uma diminuição da queda da taxa de filtração glomerular com impacto em desfechos clínicos como diminuições da perda em 50% ou mais da função renal, da evolução para estado dialítico e da indicação de transplante renal. Tratamentos com empagliflozina associada a IECA ou BRA não diminuíram o risco de mortalidade por qualquer causa e nem por causas cardiovasculares. Antes da apresentação do estudo econômico e da análise de impacto orçamentário explicou-se que o demandante selecionara o comparador errado para elaborar esses estudos, qual seja, sacubitril/valsartana, que na prática clínica não é substituível por empagliflozina. Comentou-se que apesar de pequenas correções realizadas no modelo, principalmente na parte econômica, não foi possível ajustar outros parâmetros como as curvas de sobrevida e as probabilidades de transição entre estados de saúde, que foram elaboradas utilizando-se como referência estudos com o medicamento sacubitril/valsartana. Durante a apresentação dos estudos econômicos apontou-se que a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) resultante do estudo do demandante indica que a tecnologia sacubitril/valsartana seria dominada pela empagliflozina (RCEI R\$ -21.858,33). Apresentou-se à Comissão o recálculo da RCEI sem os custos de aquisição do sacubitril/valsartana obtendo-se o valor de R\$ +39.428,79. Explicou-se que essa correção por si só não seria suficiente para validar o estudo de custo-efetividade. Para a análise de impacto orçamentário, explicou-se que, como o demandante considerou sacubitril/valsartana e empagliflozina intercambiáveis, o resultado da análise incremental partiu do pressuposto que os gastos com a aquisição de sacubitril/valsartana diminuiriam à medida que a empagliflozina fosse utilizada no SUS, o que de fato não representaria a realidade da prática clínica. Segundo os





pressupostos utilizados pelo demandante, a incorporação da empagliflozina acarretaria em uma economia para o SUS. Apresentou-se um novo cálculo do impacto orçamentário sem considerar os gastos com sacubitril/valsartana, obtendo-se assim um aumento de custo relacionado à incorporação. Além disso, mostrou-se também a projeção de impacto considerando a substituição da dapagliflozina, já incorporada ao SUS para a mesma indicação com custo anual de tratamento de R\$ 799,20, pela empagliflozina, cujo custo anual de tratamento estimado é de R\$ 1.512,00. A substituição de 50% do quantitativo de dapagliflozina por empagliflozina acarretaria em um impacto adicional de R\$ 124 milhões no período de cinco anos. Após a apresentação, representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou se o comparador para esta análise seria a dapagliflozina, indicada para as classes funcionais II a IV da doença, enquanto a empagliflozina fora indicada para a classe II. Em resposta explicou-se que o comparador, na revisão sistemática, foi o tratamento padrão. Representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) comentou que dapagliflozina e empagliflozina pertenciam à mesma classe terapêutica e não se esperava que os resultados dos tratamentos com essas duas moléculas fossem diferentes. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) solicitou que fosse explicitado que a recomendação preliminar da Conitec seria desfavorável devido ao preço proposto para a incorporação de empagliflozina, que é o dobro do preço proposto para dapagliflozina. Assim o Plenário decidiu por unanimidade que a demanda deveria ser encaminhada para consulta pública com recomendação desfavorável à incorporação de empagliflozina no SUS para tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de empagliflozina para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em função do preço proposto para a incorporação.

**Membros do Plenário – 04 de agosto de 2022**

**Presentes:** SCTIE, ANS, CNS, SAES, CFM, SVS, SAPS, SGTES, CONASEMS, CONASS, SESAI, ANVISA e SE.

**Apreciação inicial do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançadas ALK+.**

**Título do tema:** Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

**Tecnologia:** Crizotinibe (Xalkori®).

**Indicação:** Câncer de pulmão não pequenas células.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Wyeth indústria farmacêutica LTDA.

**Apresentação:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Fiocruz/RJ – CDTs.

**ATA:** Houve a participação de uma paciente com CPNPC, estadiamento III, localmente avançado. Ela se inscreveu na chamada pública nº 17 que esteve aberta entre os dias 15/03/2022 e 20/03/2022. A paciente foi diagnosticada em 2020, aos 39 anos, assintomática, tendo sido submetida à avaliação do perfil genômico, o qual identificou a mutação ALK e serviu como base para a indicação de uso do crizotinibe. Após 1 mês de uso, a tomografia retratou redução significativa do tumor. Além do medicamento, a paciente foi submetida à cirurgia de ressecção do lobo superior direito. Não foi necessário tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Ela relatou como principais efeitos colaterais: náuseas, diarreia, constipação, falta de apetite, alteração no paladar, distúrbios visuais sem impacto nas atividades cotidianas, e leucopenia. Fez uso de medicamentos sintomáticos. Não apresentou alterações cardíacas durante o tratamento. Após três meses de uso desenvolveu esofagite, sendo este o efeito colateral mais crítico, e que gerou a suspensão do tratamento por três dias. Teve plena recuperação. Durante o tratamento com crizotinibe, a paciente relatou que manteve suas atividades cotidianas, incluindo o trabalho. Atribuiu ao medicamento a manutenção da sua qualidade de vida. A técnica do NATS explanou sobre o câncer de pulmão, o qual apresenta a maior taxa de mortalidade dentre todos os tipos de cânceres, exceto câncer de pele não melanoma. O tratamento atualmente descrito nas



Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde para o CPNPC recomenda radioterapia associada ou não à quimioterapia ou cirurgia. Nos estádios avançados, o tratamento inclui radioterapia, quimioterapia paliativa, cirurgia. Especificamente para os pacientes com mutação ALK, não há um tratamento recomendado nas DDT. Para apresentação das evidências clínicas, o demandante recuperou nas buscas realizadas nas bases de dados, sete publicações, das quais cinco atenderam aos critérios da pergunta PICO. As medianas de sobrevida livre de progressão (SLP) foram de 10,9 meses (IC 95% 8,3 a 13,9) e 7,0 meses (IC 95% 6,8 a 8,2) no grupo que recebeu crizotinibe versus grupo que recebeu quimioterapia convencional somente, com estimativa de menor risco de progressão de doença e morte favorecendo crizotinibe (HR 0,45, IC 95% 0,35 a 0,6). Em dois estudos a sobrevida global (SG) não apresentou diferença significativa entre os grupos. Em outro estudo a SG foi favorável ao crizotinibe (HR 0,346; IC95% 0,081 a 0,718) com mediana de 59,8 meses (IC 95% 46,6 a não alcançado) no grupo que recebeu crizotinibe e 19,2 meses (IC 95% 23,9 a não alcançado) no grupo que recebeu quimioterapia. A insuficiência cardíaca ocorreu em 2,3% dos pacientes que recebeu crizotinibe e em 0,6% dos que recebeu quimioterapia. Os pareceristas consideraram que havia alto risco de viés em todos os domínios nos dois estudos analisados. A certeza da evidência foi avaliada com a abordagem GRADE e consideradas de baixa certeza (SG) e moderada certeza (SLP e segurança). Na avaliação econômica foi apresentado um estudo de custo-utilidade com modelo de sobrevida particionado, com horizonte temporal de 30 anos. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 83.573,70 por anos de vida ajustado por qualidade (QALY), correspondendo a 2,4 vezes o valor do PIB per capita (R\$ 35.172,00). A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que o crizotinibe está associado a maior custo e maior benefício clínico. Na análise de impacto orçamentário, a incorporação de crizotinibe ao SUS implicaria em custos incrementais de aproximadamente R\$ 7,6 milhões no primeiro ano, totalizando um valor incremental no acumulado de cinco anos de R\$ 54,5 milhões. Em consulta a agências de avaliação de tecnologias em saúde, foram identificadas recomendação favorável das agências do Reino Unido (NICE), Austrália (PBAC), e Canadá (CADTH). No horizonte temporal há três tecnologias potenciais para compor o rol de tratamento de 1ª linha do CPNPC avançado ALK+. Após apresentação,



membros do Plenário se manifestaram. O membro suplente representando a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) mencionou a morbimortalidade da doença, e que não se trata de um subgrupo que não tenha a demanda em saúde atendida. A respeito das evidências, manifestou-se preocupado sobre as questões metodológicas dos estudos, e que a SG não retratou os mesmos ganhos reportados na SLP. Questionou a técnica sobre os domínios da avaliação da qualidade de vida que demonstraram diferença significativa entre os grupos que receberam tratamento. Em resposta, a técnica informou que foi observada melhoria em todos os domínios. O membro questionou também se a técnica identificou alguma justificativa para as altas taxas de crossover entre os grupos, a qual respondeu que não. Finalizou comentando sobre o risco de viés, em especial sobre o não cegamento dos envolvidos no estudo. O membro suplente do Conselho Nacional de Secretários de Saúde comentou a respeito da SLP, que não é um desfecho clínico, uma vez que a avaliação se dá com base em resultados radiológicos e que se trata de um desfecho substituto, o qual não foi comprovado no artigo principal, baseado em subanálises, e que não dá para usá-lo para deliberar a recomendação. Comentou sobre a vantagem do comprimido em relação à quimioterapia injetável. Questionou o técnico responsável pela avaliação econômica se teria uma análise de sensibilidade que se considera o QALY baseado apenas nos parâmetros de qualidade de vida e não na SG. O técnico informou que este parâmetro variou muito pouco nos resultados da RCEI, mas só fez análises considerando SG. Acrescentou que, para responder a dúvida do membro, provavelmente uma análise de custo-minimização seria melhor. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde questionou o técnico em relação ao horizonte temporal de 30 anos, uma vez que a taxa de sobrevida dos pacientes com doença localizada é de 50% em 5 anos, nos pacientes com doença regional é de 29% e nos pacientes com metástase é de 5%. O técnico justificou que os pacientes do modelo pareciam viver de fato mais tempo, e que poderiam ser aplicados outros horizontes nas análises de sensibilidade para verificar se o valor da RCEI varia. A representante questionou sobre qual parâmetro mais variou na análise de sensibilidade determinística e o motivo da taxa de desconto. O técnico informou que foi o custo do acompanhamento e que a taxa de desconto é uma premissa adotada pelas indústrias

farmacêuticas. O representante do Conselho Federal de Medicina questionou a ausência de alectinibe no monitoramento do horizonte tecnológico, uma vez que se trata de um medicamento que recentemente demonstrou superioridade em um estudo de comparação direta. A técnica da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde explicou que alguns medicamentos, incluindo alectinibe, extrapolavam o limite de tempo de registro estabelecido para as buscas. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de crizotinibe para o tratamento em 1ª linha de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+, no SUS.

**Apreciação inicial da alteração da insulina análoga de ação prolongada para tratamento de diabetes tipo I.**

**Título do tema:** Alteração da insulina análoga de ação prolongada para tratamento de diabetes mellitus tipo I.

**Tecnologia:** Insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca).

**Indicação:** Diabetes mellitus tipo 1.

**Solicitação:** Alteração/exclusão.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE.

**Apresentação:** Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

**ATA:** Teve início com a apresentação feita pela representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em Saúde (SCTIE), que fez um breve relato da incorporação original das insulinas análogas em 2019 e sua relação obrigatória com o custo de tratamento da insulina NPH. Posteriormente, o consultor técnico da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) iniciou a apresentação abordando sobre a rotina de dispensação de outras insulinas no Sistema Único de saúde (SUS), de forma que narrou a justificativa apresentada para que a



demanda fosse novamente apresentada, uma vez que os pregões de compra haviam sido fracassados pela ausência de compatibilidade da norma. Apresentou relato sobre o pregão e a desconsideração de preços diferenciados e também abordou as características dos análogos de ação prolongada e demonstrou os preços identificados pelo sistema do Banco de preços da saúde (BPS) por Unidade internacional (UI), uma vez que a glargina tem fator de rendimento de 1,25, a degludeca de 1,33 e a detemir fator equivalente. No que tange à relação de evidências científicas, o técnico relatou a inclusão de dois novos artigos, sendo que um deles apresentou com bastante certeza a melhora na hipoglicemia noturna. Já na apresentação da análise de impacto orçamentário (AIO), foram apresentadas importantes mudanças no modelo de maneira a resultar numa importante diferença financeira comparada ao relatório de 2019. Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 7,4 mi e cerca de R\$ 907 mi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 1,7 bi a cerca de R\$ 9,5 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 108 mi e R\$ 7,8 bi. Na análise de 2019, com estimativa a partir do cenário epidemiológico, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 759 mi e cerca de R\$ 2,3 bi, de acordo com o análogo de insulina. O gasto total ao final de cinco anos variou entre cerca de R\$ 6,6 bi e cerca de R\$ 19,9 bi, a depender do análogo de insulina. O impacto orçamentário incremental estimado, em relação à insulina humana NPH, variou entre R\$ 5,5 bi e R\$ 18,8 bi. Já para o cenário de demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 1,9 mi e R\$ 236 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 540 mi e R\$ 2,8 bi, a depender do análogo. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$ 20 mi e R\$ 2,3 bi. Na avaliação realizada em 2019 a partir da demanda registrada no SUS, de acordo com o análogo de insulina, os valores variaram no primeiro ano entre R\$ 149 mi e R\$ 450 mi. O acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 1,3 bi e R\$ 3,9 bi, a depender do medicamento. O impacto orçamentário incremental, em relação à insulina humana NPH, foi estimado entre R\$



1,1 bi e R\$ 3,7 bi. Informou ainda o técnico que no modelo proposto algumas variáveis representaram importantes diferenças financeiras, a dizer a diminuição da prevalência com base na Vigitel de 2020 e a adequação dos valores utilizando os fatores de correção, bem como a diminuição de preços apontados no BPS e SIASG. Ainda para efeito comparativo, os estudos de 2019 comparavam com a insulina NPH de 10 mL, todavia o estudo atual compara com a de 3 mL, que é aquela adquirida atualmente. Abordou sobre a necessidade de se comparar custos de tratamentos similares e abordou sobre o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), que não apresentou nenhum dado adicional. Finda a apresentação do técnico foi dada a palavra para tratar sobre a perspectiva do paciente. Durante a apreciação inicial do tema, o participante, de 33 anos, informou que faz uso de insulina desde o diagnóstico de diabetes mellitus tipo I aos 25 anos de idade. Nos dois primeiros anos após o diagnóstico, o paciente mencionou que utilizava apenas a insulina NPH e logo passou a realizar a aplicação da insulina de ação rápida antes de realizar as refeições. O participante relatou que aplicava a NPH duas vezes ao dia e possuía mais episódios de hipoglicemia. Informou que a NPH tem picos de atividade que dependem do horário que a pessoa acorda e a aplica. Segundo ele, esse aspecto interferia na aplicação das insulinas de ação rápida antes das refeições, uma vez que ficava em dúvida por estar com hipoglicemia e a NPH ainda se encontrar em pico de atividade. Em sua perspectiva, não existia linearidade em relação aos picos de atividade da NPH e os episódios de hipoglicemia noturna eram piores nesta época. Após dois anos de tratamento, o paciente começou a usar a insulina de ação prolongada glargina. Desde então, ele realiza apenas uma aplicação diária e não possui mais episódios de hipoglicemia perto de realizar as refeições. Desse modo, relatou que ganhou mais segurança para aplicar a insulina de ação rápida. Os episódios de hipoglicemia noturna, que eram frequentes, tornaram-se pontuais. O participante informou que o uso da glargina melhorou o seu perfil glicêmico, assim como a sua qualidade de vida. O paciente relatou que compra a sua insulina de ação prolongada e que o alto custo gera impacto em seu orçamento pessoal. Após, o representante do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) realizou uma complementação sobre o assunto, mostrando a questão do processo aquisitivo, as apresentações das insulinas análogas de ação prolongada, com as especificações de





faixa etária e restrição de uso na gravidez. No tocante ao processo licitatório falou acerca dos dois pregões que resultaram fracassados e os principais questionamentos e as questões de farmacocinética e farmacodinâmica. Reforçou a questão das equivalências das moléculas e a posterior resposta do Departamento de Logística (DLOG). Finalizou a fala apresentando a expectativa do DAF para instrução de um novo processo aquisitivo. O representante do DLOG apresentou a versão do Departamento sobre a aquisição, com a problemática apresentada pelo termo de referência e o sistema Comprasnet, chegando a sugerir maior detalhamento para a produção do termo de referência. Aberta ao plenário, o representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) fez sua fala pautada na revisão da decisão de 2019 sobre a aprovação das insulinas análogas e o questionamento sobre a ausência de novas informações que pudessem embasar a relação de melhora nos desfechos, levou a discussão sobre o manejo e aspectos comportamentais para melhor uso das insulinas, abordando sobre o momento de incorporação das insulinas de ação rápida que possuíam esse benefício mínimo e o motivo de sua aprovação. Dessa maneira o representante questionou se havia a necessidade de incorporação. Em resposta a representante da SCTIE respondeu o questionamento sobre a inserção de uma nova evidência científica de boa qualidade dando respaldo à redução dos episódios de hipoglicemia noturna, ainda falou sobre o pregão e o não entendimento da inviabilidade das moléculas por fator de correção, chegando a comparar com as compras de medicamentos para hepatites, que também possuem diferenciação e conseguem se ajustar nos termos de referência. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sugeriu que deveria ser problema no registro de preços. Ainda na discussão o representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) questionou sobre a metodologia do custo de tratamento e da relação do protocolo existente e o interesse na incorporação com necessidade de discussão do protocolo, chegando a questionar o peso da boa evidência. O técnico do DGITS abordou novamente o artigo novo apresentado, com quatorze mil e duzentos pacientes numa revisão sistemática com metanálise em rede, apresentando medida subjetiva, mas considerável. Complementou abordando a questão dos custos na perspectiva do sistema de saúde e não na perspectiva mais ampla para avaliar o custo de oportunidade referente à hipoglicemia noturna, reforçou ainda sobre a mudança do resultado das





análises de impacto orçamentário. Na ocasião o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) reforçou que não ficaram claras as dificuldades do DLOG para aquisição, bem como as questões inerentes aos termos de referência. O representante do DLOG respondeu com ênfase nas dificuldades que o sistema Comprasnet apresenta e a necessidade de mudança do termo de referência para que o processo licitatório possa ser mais específico e permitir a comparação de valores das moléculas. Aproveitando a resposta o representante da SVS debateu sobre a celeuma jurídica pura e simples relacionada ao pregão e a portaria. Afirmou que não haveria discussão sobre incorporação, que já havia sido resolvida em 2019. Os participantes em breve discussão em sua maioria concordaram que não se deveria discutir a incorporação novamente e sim a relação do condicionante para incorporação. Em seguida o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) avaliou sobre duas relações, entre desincorporar ou então tirar o condicionante, declarando que seria favorável à primeira opção, ampliando assim a discussão da necessidade de um novo processo licitatório com edital alterado. Finalizando a questão, a representante do DAF reforçou a dificuldade em padronizar as moléculas de insulina bem como o entendimento que o protocolo vigente as coloca como segunda linha de tratamento e a questão da farmacocinética. A representante da SCTIE finalizou a discussão resumindo então a necessidade da manutenção da incorporação somado a um novo termo de referência, com condicionante sobre o custo total de tratamento e não pelo preço de medicamento. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à manutenção, no SUS, das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo por tratamento.

**Apreciação inicial da ampliação de uso do procedimento dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos de idade.**

**Título do tema:** Ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos.

**Tecnologia:** Dosagem de cloreto no suor.

**Indicação:** Pacientes com fibrose cística a partir de seis anos.

**Solicitação:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

**Apresentação:** Apresentado por dois técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** Inicialmente, o técnico esclareceu que a avaliação em questão foi motivada pela atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística, portanto, foi demandada pela própria SCTIE/MS. Contextualizou-se que a recente incorporação no SUS do ivacaftor para o tratamento da fibrose cística em pacientes com idade  $\geq 6$  anos e  $\geq 25$  kg que apresentam uma das mutações no gene CFTR descritas na bula do medicamento requer a dosagem de cloreto no suor para confirmação diagnóstica e posterior início de uso do medicamento. Contudo, o atual procedimento disponível no SUS (SIGTAP 02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR) está restrito a pacientes com no máximo dois anos de idade e é vinculado à triagem neonatal. Dessa forma, identificou-se a pertinência de se avaliar sua ampliação de uso para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos. Para isso, foi conduzida uma análise de impacto orçamentário que considerou os dados utilizados no relatório de recomendação referente ao ivacaftor à época de sua avaliação e o valor do procedimento existente (R\$ 150,00 por teste). Como resultado, estimou-se que a ampliação de uso do procedimento dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos levaria a um impacto orçamentário incremental de R\$ 58,8 mil, no acumulado de 5 anos. Além disso, a outra técnica do DGITS apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico sobre o tema, tendo identificado os produtos registrados na Anvisa e/ou na agência americana (FDA) que podem ser utilizados para a dosagem de cloreto no suor. Não havendo questionamento algum por parte do Plenário da Conitec, deliberou-se sobre o tema, que seguirá para a Consulta Pública. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do procedimento dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos de idade no SUS.

**Deliberação inicial protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (pcdt)/diretrizes diagnósticas e terapêuticas (ddt) – encaminhamento para consulta pública**

**Título do tema:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística.

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Cumpre o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que trata da responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os PCDTs.

**Apresentação inicial do PCDT:** Apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS.

**Ata:** A técnica da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) contextualizou o processo de atualização do PCDT da Fibrose Cística, cuja demanda inicial surgiu para cumprir o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que trata da responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os PCDTs. Na reunião de escopo foram elencadas algumas tecnologias para avaliação, a saber: teste de dosagem de elastase pancreática fecal, dispositivos de fisioterapia individuais, oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva (BiPAP), colistimetato sódico, medicamento ivacaftor e a associação dos medicamentos ivacaftor + lumacaftor. Durante o processo de atualização do documento, em dezembro de 2019, o DGITS recebeu a solicitação da empresa Vertex para incorporar os medicamentos ivacaftor e ivacaftor + lumacaftor, sendo somente o medicamento ivacaftor incorporado para tratamento dos pacientes de fibrose cística acima de 6 anos, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 68, de 30/12/2020. A referida incorporação gerou a atualização do PCDT, conforme Portaria Conjunta nº 25, de 27 de dezembro de 2021. No entanto, as demais tecnologias previstas na reunião de escopo foram avaliadas e incorporadas em março de 2022, exigindo nova atualização do PCDT. Essa nova versão do PCDT com a inclusão



das tecnologias incorporadas foi apresentada à 99ª Reunião de Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 21 de maio de 2022. Após a contextualização, foram apresentados cada um dos tópicos do PCDT, destacando as alterações realizadas e as tecnologias preconizadas, assim como os critérios de inclusão, exclusão, tratamento e monitoramento. Foi informado que a fibrose cística é uma doença rara, genética autossômica recessiva, que acomete o gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), caracterizada por um desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor (glândulas exócrinas), e gera o acometimento multissistêmico com redução significativa da expectativa de vida dos pacientes. A prevalência mundial de pessoas com fibrose cística é de cerca de 90.000 pessoas, com aproximadamente 6.000 pacientes cadastrados no Brasil, segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). O diagnóstico é composto pela triagem neonatal, pela confirmação diagnóstica e pela avaliação das manifestações clínicas. O tratamento é composto pelo aconselhamento genético, pelo tratamento não medicamentoso e por tratamento medicamentoso. Após apresentação, não houve apontamentos do plenário.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística.

#### **Apresentação das contribuições de consulta pública do molnupiravir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados com alto risco de agravamento da doença**

**Título do tema:** Molnupiravir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco.

**Tecnologia:** Molnupiravir.

**Indicação:** Tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados com alto risco de agravamento da doença.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS).



**Recomendação preliminar da Conitec:** os membros da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Foi discutido que existe incerteza quanto ao potencial benefício do medicamento. Além disso, os dados sobre o efeito mutagênico do molnupiravir em células humanas ainda são escassos de forma que a segurança de seu uso ainda é incerta.

**Consulta Pública (CP) nº 43/2022:** Disponibilizada no período de 27 de junho de 2022 a 18 de julho de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 43/2022 por:** Colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Câncer (Nats/INC)

**ATA:** Os representantes da MSD do Brasil, fabricante do molnupiravir, iniciaram sua participação para apresentar informações relativas a dados de eficácia, segurança e vida real do medicamento, com ênfase na mutagenicidade descrita pelo seu uso na terapia da Covid-19. Foram apresentados os desafios relacionados às interações medicamentosas do nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) e evidências de eficácia de molnupiravir contra a variante ômicron em pacientes com comorbidades vacinados. Foi relatada uma metanálise mais recente (25 de julho de 2022), na qual o molnupiravir demonstrou ainda um benefício superior em redução de hospitalização quando comparado à nirmatrelvir/ritonavir. Foram apresentados resultados de ensaios para mutagenicidade *in vitro*, os quais sugerem não haver a possibilidade de alterações observadas *in vitro* em ensaios *in vivo*, portanto, haveria um baixo risco de mutagenicidade no contexto clínico. As principais conclusões da empresa foram: (1) 50% da população com fatores de risco não terá suporte terapêutico caso a única opção seja nirmatrelvir/ritonavir; (2) o molnupiravir é eficaz para redução de hospitalização ou morte; (3) o molnupiravir é eficaz na população vacinada e na vigência de outras variantes de SARS-CoV-2; (4) o molnupiravir não apresenta interações medicamentosas conhecidas e não há necessidade de ajuste para função renal ou hepática e; (5) não há



evidência de resistência ao medicamento. Em seguida representantes da Fiocruz comentaram como se dá a parceria de transferência de tecnologia entre a instituição e a MSD. Essa parceria tem como objetivo de longo prazo a testagem do medicamento para tratamento de outras arboviroses endêmicas, como a dengue e a chikungunya. A instituição também informou que fornecerá o teste diagnóstico para Covid-19 junto com o medicamento para melhor performance do diagnóstico e tratamento do paciente. O representante do Conass identificou que o perfil de interação do medicamento nirmatrelvir/ritonavir que foi apresentado é importante e não foi discutido na reunião inicial da matéria e questiona qual o risco dessas interações apresentadas e quais as complicações clínicas que isso traria para o paciente. A empresa esclareceu que a interação medicamentosa é um espectro, portanto, há casos de medicamentos diferentes e que têm gerenciamentos que exigem tomada de decisões diferentes, como exemplo anticoagulantes e antimicrobianos. Há, portanto, contraindicações absolutas em que um medicamento de base impede a interrupção abrupta do tratamento e a decisão para esses casos é complexa e pode não beneficiar o quadro do paciente. O representante do Conasems questionou como seria o compromisso da Fiocruz em ofertar os testes diagnósticos junto ao medicamento, como apresentado anteriormente. A Fiocruz esclareceu que uma das estratégias para a logística de distribuição ainda será discutida com o Ministério da Saúde, assim como já se faz a distribuição de oseltamivir que também tem uma janela curta de tratamento para a H1N1, mas, os kits diagnósticos acompanharão o medicamento e serão enviados ao mesmo tempo. A representante da SCTIE questionou a origem do dado apresentado sobre redução de mortalidade e hospitalização apresentada, o qual foi esclarecido que se trata do estudo MoveOut. Não foi observada diferença entre os grupos, que se deve à avaliação secundária dos eventos associados, que não foi objetivo primário do estudo. Sobre isto, o representante do Conass questiona qual seria o intervalo de confiança da análise em diferentes pontos, para visualizar qual o contraste observado na análise interina, que tem a tendência de superestimar o efeito investigado. Criticou, ainda, o destaque dado durante a apresentação da empresa no que tange à “redução de risco de morte em 89%”, que não se trata do desfecho primário do estudo e induz confusão ao processo decisório da Comissão. Sobre o desfecho primário combinado (hospitalização



ou morte até o dia 29) do estudo, a empresa acrescentou que houve redução de risco em 31% do grupo tratado com molnupiravir em relação ao grupo placebo, o *Hazard Ratio* é de 0,69 (IC 95%; 0,48-1,01). O representante da SVS atentou para a taxa de pacientes que não poderia fazer uso de nirmatrelvir/ritonavir, de 50% informada pela empresa, e acredita que já exista boas estratégias para o manejo de medicamentos que tenham interações conhecida com ritonavir. No seu entendimento, deve-se revisar essas interações, pois trata-se de uma porcentagem muita alta de pacientes com probabilidade de interações medicamentosas à luz da necessidade de uso concomitante com outros tratamentos de apenas 5 dias, preconizado no tratamento de Covid-19. Sobre a recomendação do FDA (agência reguladora americana), acerca do uso do molnupiravir se não estiverem disponíveis outros tratamentos, acrescenta uma crítica à recomendação da agência, limitada por esta condicionante. Sobre a porcentagem de 50% da população em risco de interação medicamentosa, a empresa esclareceu que se trata de um dado americano e que a percepção pode ser alterada pelos diferentes cenários de uso do medicamento, que pode ser esporádico (5 dias) ou crônico, o que resulta de diferentes contraindicações, no entanto, o gerenciamento dessas interações é uma estratégia que deverá ser aprimorada na prática clínica, pois o objetivo é não desclassificar o uso de outros medicamentos com risco de interações ao molnupiravir. O representante do CFM fez uma consideração sobre o fornecimento do teste diagnóstico para Covid-19, que será feito pela Fiocruz, como informado pela própria instituição, e comentou que são argumentações que não cabem à discussão dos resultados de eficácia do medicamento e no âmbito da deliberação de recomendar ou não sua incorporação ao SUS. Uma representante da SCTIE questionou como se daria a distribuição desses testes diagnósticos para Covid-19 uma vez que o seu uso é resultado da suspeita da infecção e antecede o uso de qualquer medicamento, não apenas o molnupiravir. A Fiocruz responde que teria mais facilidade em uma logística baseada em lista de distribuição para as Secretarias de Saúde, que se soma à compra que o Ministério da Saúde já realiza de testes. Para o uso de molnupiravir a distribuição dos testes seria concomitante (não sendo 1 teste para cada tratamento), a relação de testagem-medicamento deverá ser avaliada para uma proporção de distribuição que atenda a necessidade da população. A colaboradora do NATS/INC acrescentou que essa questão



de distribuição do teste não foi considerada no modelo econômico do relatório de recomendação e questionou os representantes da Anvisa sobre a motivação das condicionantes de uso da bula do medicamento. Outra representante da SVS, da Coordenação de Síndromes Gripais, questionou sobre a segurança do molnupiravir e como se daria a aquisição dos testes diagnósticos. A empresa esclareceu que há um protocolo para avaliação de dados de vida real para a segurança do molnupiravir, pois não há evidências de sua mutagenicidade tanto *in vitro* quanto *in vivo*, mas ao mesmo tempo, há estudos que confirmam sua teragenicidade, o que resulta em contraindicação da bula em mulheres grávidas. Sobre o risco de carcinogênese foi informado que ainda será publicado nos próximos dias estudo com resultados preliminares. O representante do Conass questionou a opinião dos representantes da empresa, sobre se a opção por molnupiravir ao invés de nirmatrelvir/ritonavir seria justificada tendo em mente o risco de interações medicamentosas apresentadas e a eficácia para redução de risco ao desfecho primário de morte/hospitalização já conhecida das duas drogas, de 38% e 89%, respectivamente. A empresa esclareceu que infelizmente não há dados pareados de ambos os medicamentos para a escolha do melhor tratamento e que, portanto, o risco de evolução para um cenário desfavorável pode ocorrer com o uso de qualquer um dos medicamentos e que inclusive a redução de risco de 89% para nirmatrelvir/ritonavir não é absoluta e é de 50% ou 70% em outros estudos. Em seguida, deu-se início à apresentação das contribuições da Consulta Pública, pelos colaboradores do NATS/INC. Foi apresentado o contexto da demanda, caracterização do medicamento em avaliação, indicação de uso e resumo das evidências principais do relatório. Foram recebidas evidências adicionais na contribuição da empresa fabricante do medicamento, incluindo uma metanálise, mas que não acrescentaram evidências adicionais, visto que consistiram também de estudos observacionais que não responderam à pergunta de pesquisa do relatório. Ao todo foram recebidas 127 contribuições, 27 pelo formulário de contribuições técnico-científicas e 101 de experiência ou opinião. Majoritariamente as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação de molnupiravir no SUS. As recomendações sobre eficácia do medicamento em outras agências internacionais foram demonstradas alinhadas às conclusões do relatório de recomendação da Conitec: (1) NICE: o benefício





proporcionado pelo medicamento é pequeno e a confiança da evidência é baixa; (2) NIH/USA: a prescrição ocorre apenas quando nirmatrelvir/ritonavir, sotrovimabe ou rendesivir não puderem ser usados; (3) OMS: o benefício do medicamento é trivial em termos absolutos e deve ser empregado apenas para pacientes de alto risco e de forma precoce. No âmbito da avaliação econômica foi realizado um ajuste do modelo, exclusão do comparador nirmatrelvir/ritonavir, e redução do preço proposto de 224 dólares por tratamento para 190 dólares, o que resultou em uma nova razão de custo-efetividade incremental de R\$ 7.613,57 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Foram apresentados os medicamentos que têm contraindicação e necessidade de ajustes de dose em uso concomitante com molnupiravir, para evitar interações medicamentosas. A partir disso, foram estimadas as populações que fazem uso dos medicamentos citados e atualizadas as porcentagens populacionais que não poderiam fazer uso da tecnologia, diferente da taxa de 50% apresentada pela empresa. A população total, contraindicada ao uso de molnupiravir seria, de acordo com os dados coletados e apresentados pelo NATS/INC, de 3.898.005 milhões de indivíduos, correspondendo a 1,82% da população brasileira. Foram atualizadas as populações imunocomprometidas de 18 a 65 anos e aquelas com idade superior a 65 anos de idade em dois cenários: a) com passe no número de casos de Covid-19 em dezembro de 2021; e b) com base no número de casos em janeiro de 2022. O impacto orçamentário incremental em cinco anos varia em economia de quase 51 milhões na primeira população e economia de aproximadamente 526 milhões de reais. Em resumo, os prós e contras para recomendação de uso do molnupiravir foram resumidos em: PRÓS: 1) avaliação econômica favorável; 2) nicho de pacientes que não pode utilizar nirmatrelvir/ritonavir; 3) menor risco de interações; 4) fabricação nacional; e 5) outra opção de antiviral em caso de resistência; CONTRAS: 1) risco de teratogenicidade; 2) risco baixo de mutagenicidade; e 3) baixa eficácia mesmo em não vacinados. O representante da SVS questionou qual seria a estimativa total da população que teria contraindicação ao uso de molnupiravir devido a interações medicamentosas, ao passo que foi esclarecido pelo NATS/INC que o cálculo realizado pelo grupo sugere porcentagem de 2%, mas que este valor está sujeito a erro e que se deve manter uma estimativa conservadora em torno de 10%. O representante do Conasems questionou, em um cenário hipotético do medicamento, como se daria o



desafio de utilização do medicamento, considerando o perfil de segurança apresentado, quais seriam as restrições que deveriam ser pensadas na organização da rede conhecendo o perfil de doença da Covid-19 e, excluindo desafios de logística e contraindicações conhecidamente indicadas em bula. Em seguida a representante da SCTIE questionou à SVS, acrescentando à estas dúvidas do Conasems, como está ocorrendo a implementação do medicamento já incorporado ao SUS, nirmatrelvir/ritonavir, e como está o estágio de elaboração e divulgação do guia de uso e tratamento. Em esclarecimento a todos estes questionamentos a SVS esclareceu que em conjunto com o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) o Guia foi construído em conjunto com diferentes sociedades médicas brasileiras e que o documento poderá ser apresentado na próxima reunião da Conitec. Alguns obstáculos foram observados na logística e uma ficha de prescrição está sendo criada para auxiliar o médico clínico, o objetivo é identificar todas as contraindicações e cenários possíveis de cuidado e dispensação do medicamento. Esclarecimentos sobre a aquisição do medicamento não puderam ser feitos por se tratar de atribuição de outro grupo que não estava presente na reunião. O representante da CNS comentou que o entendimento do Conselho é de recomendar o medicamento à incorporação no SUS, pois este seria uma boa opção aos pacientes que têm risco de interações medicamentosas complicadas com o ritonavir. A representante da SCTIE retomou a fala e comentou sobre preocupação com eficácia do medicamento e relembra que não se deveria levar em considerações nas discussões da Conitec estimativas pontuais, mas intervalos de confiança e, além disso, a população seria de pessoas vacinas, o que poderia resultar em menor eficácia real. O representante do Conass discordou pois, de acordo com a análise o medicamento, rejeita-se a hipótese nula, portanto, demonstra eficácia em pacientes tratados. No seu entendimento, a inferência causal de que a droga tem efeito prognóstico existe e que cumpre o rigor científico, portanto, do ponto de vista clínico há muito menos incertezas para molnupiravir que para nirmatrelvir/ritonavir. A representante do NATS/INC lembrou que o desfecho primário da evidência é redução absoluta de risco de morte/hospitalização em pacientes não vacinados e que já muita incerteza na sua extrapolação para uma população vacinada. O representante do Conasems tem o entendimento que mesmo que os resultados sejam limítrofes há



demonstração de eficácia do medicamento, ainda que com incertezas principalmente no aspecto de segurança, no entanto, a implementação pode ser difícil em um cenário que compete com nirmatrelvir/ritonavir, visto as dificuldades ainda enfrentadas na utilização deste último, acrescentado de especificações de interações medicamentosas. Do ponto de vista do representante da SVS, a implementação de uma nova droga no cenário de cuidado é sempre mais positiva que negativa, e neste caso há demonstração de superioridade de eficácia de molnupiravir em comparação com nirmatrelvir/ritonavir em diferentes agências reguladoras de outros países, mas, no entanto, as drogas demonstraram ter uso em diferentes momentos. Continuando seu raciocínio, foi dito em diferentes momentos por outros participantes da reunião que há estudos em andamento para avaliação do aspecto de segurança do medicamento e assim, seria arriscado recomendar o uso de molnupiravir. Finalizando toda a discussão a presidente da Comissão faz um resumo do que foi levantado: manter a recomendação desfavorável pois o que foi relevante na apresentação é para um grupo de pacientes que estão contraindicados ao uso de nirmatrelvir/ritonavir concomitante às suas terapias para condição de saúde pré-estabelecidas e pacientes imunossuprimidos. Outra possibilidade seria a recomendação de incorporação para este nicho de pacientes que não seriam assistidos pelo tratamento com uso de nirmatrelvir/ritonavir. Devido à imaturidade da evidência e incertezas da efetividade, além da futura publicação de estudos sobre segurança da tecnologia o voto do Conasems foi desfavorável à incorporação de molnupiravir. O representante da SAES enfatizou que a eficácia apresentada para um grupo de pacientes não vacinados pode não ser representativa para os pacientes vacinados, sendo prudente aguardar o acompanhamento de mais resultados dos estudos ainda em finalização. O voto da SAES também foi desfavorável à incorporação, mantendo a recomendação preliminar. Outras siglas que acompanharam o voto desfavorável, concordando com as falas anteriores foram: SAPS, SVS, CFM, Anvisa, ANS, SGETS, Conass, SE e SCTIE. O posicionamento do CNS foi favorável à incorporação da tecnologia. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram por maioria simples,

recomendar a não incorporação do no SUS do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 760/2022.

## **12. Informe sobre monitoramento de medicamentos biológicos preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase no Sistema Único de Saúde.**

**Título do tema:** Medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase.

**Tecnologia:** Adalimumabe, etanercepte, risanquizumabe e secuquimumabe.

**Indicação:** Usuários com idade maior ou igual a 18 anos em uso de medicamentos biológicos para psoríase.

**Solicitação:** Monitoramento.

**Demandante:** Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS/SCTIE.

**ATA:** O tema foi apresentado por uma consultora interna da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde. Para a análise apresentada foram resgatadas todas as informações disponíveis na Sala Aberta de Inteligência em Saúde - SABEIS que estavam vinculadas ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, de acordo com os códigos da CID-10 primários L40.0, L40.1, L40.4 e L40.8, e com os medicamentos biológicos, de acordo com o SIGTAP, e foi realizado o filtro para usuários com idade igual ou maior a 18 anos. O período avaliado foi a partir do primeiro registro do medicamento no SUS até dezembro de 2021. O tempo entre a incorporação e a implementação da oferta dos medicamentos biológicos no SUS variou de 12 a 19 meses. O risanquizumabe, implementado em abril de 2022, não foi avaliado por estar fora do período da análise. Em 2021, havia 10.146 usuários em uso de ao menos um medicamento biológico para psoríase, desses 6.031 eram usuários novos naquele ano. Dentre os medicamentos avaliados, o adalimumabe foi o que apresentou a maior quantidade de usuários em 2021 (35%), resultado esperado, visto que adalimumabe e etanercepte (em pacientes de 6 a 18 anos) são utilizados como primeira etapa da segunda linha e secuquimumabe e ustequimumabe na segunda etapa após falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe. Entretanto, observou-se que o ustequimumabe tinha a maior participação

(40%) ao avaliar por qual medicamento biológico os usuários iniciam o tratamento. Também se avaliou para qual medicamento os usuários estavam migrando após falha do tratamento e observou-se que o secuquinumabe era o tratamento que a maioria dos usuários optavam. O custo esperado por usuário em um ano de tratamento (2021) foi maior para o ustequinumabe (R\$ 15.753,96), consequentemente esse medicamento foi o que apresentou maior impacto orçamentário (R\$ 54.662.528,04) em 2021. Considerando que 30% dos indivíduos possuem o diagnóstico de artrite psoriásica e psoríase avaliou-se a mudança de diagnóstico, de modo que dos que começaram com artrite psoriásica 5% migraram para psoríase, tendo sido o inverso menor que 1%. Ao final da apresentação a Plenária parabenizou o estudo, reforçou a importância dos dados de efetividade e recomendou que nas próximas análises do monitoramento incluía a comparação do impacto orçamentário do relatório de recomendação com o observado. Em resposta a Plenária a Coordenadora de Monitoramento de Tecnologias em Saúde do DGITS falou sobre as dificuldades de se obter dados de utilização no SUS e de efetividade das tecnologias incorporadas e comentou sobre as iniciativas que estão em andamento para a produção de dados considerando o contexto de pós-incorporação.

### 03 de agosto de 2022

<i>Alessandro Ferreira do Nascimento</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Ana Cristina Marques Martins</i>	<i>ANS</i>
<i>Clariça Rodrigues Soares</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Clementina Corah Lucas Prado</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES/MS</i>
<i>Elton da Silva Chaves</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Ghislaine Maria de Oliveira Barros</i>	<i>SESAI/MS</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS/MS</i>
<i>Heber Dobis Bernarde</i>	<i>CONASS</i>
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	<i>CFM</i>

<i>Lana de Lourdes Aguiar Lima</i>	<i>SAPS/MS</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Maria Inez Pordeus Gadelha</i>	<i>SAES/MS</i>
<i>Musa Denaise de Sousa Moraes de Melo</i>	<i>SGTES/MS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro</i>	<i>SAPS/MS</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE/MS</i>

**04 de agosto de 2022**

<i>Alessandro Ferreira do Nascimento</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Alexandre Martins de Lima</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Ana Cristina Marques Martins</i>	<i>ANS</i>
<i>Clementina Corah Lucas Prado</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES/MS</i>
<i>Elton da Silva Chaves</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Eugênia Belém Calazans</i>	<i>SESAI/MS</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS/MS</i>
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	<i>CFM</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Musa Denaise de Sousa Moraes de Melo</i>	<i>SGTES/MS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro</i>	<i>SAPS/MS</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES/MS</i>