

## Ata da 112ª Reunião Ordinária da Conitec

### Membros do Plenário – 31 de agosto de 2022

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

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.

### Assinatura da ata da 111ª Reunião Ordinária da Conitec.

#### Avaliação das contribuições recebidas na consulta e na audiência pública do Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

**Título da demanda:** Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

**Apresentação:** Colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (Nats/INC).

**ATA:** A reunião foi iniciada com uma apresentação do convidado Dr. Michael Drummond sobre sua experiência internacional a respeito do uso de limiares de custo-efetividade, vantagens de adesão a seu uso, algumas de suas configurações e modificadores. Foram apresentadas as formas como são calculados os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALYs) e quais as vantagens na sua aplicação em abordagens internacionais no âmbito da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). De acordo com a sua fala, esse processo promove transparência, consistência, otimização das terapias por subgrupo de interesse de pacientes e provê um ponto de partida explícito para negociações de preços das tecnologias em saúde, considerando as negociações de compra e reembolso de preços, discutidas em conjunto. De acordo com o relato, quando é identificada a uma necessidade de introduzir ou excluir uma tecnologia em saúde no sistema de saúde, regras de decisão precisam ser aplicadas e os meios de tornar esse processo eficiente seria pelo uso de critérios como: prática clínica anterior, renda per capita e o custo de oportunidade na saúde, que consiste nos recursos disponíveis para minimizar as chances de novas tecnologias sejam superestimadas. Destacou a importância do orçamento para o sistema de saúde ser capaz de incorporar novas tecnologias ao passo em que também promove a exclusão de tecnologias que já não produzem mais benefícios. Estimativas de custo de oportunidade na saúde no Brasil foram descritas com as suas respectivas dificuldades, bem

como ocorre em muitos países. Ainda assim, em todos os cenários o uso de limiares de custo-efetividade é majoritariamente utilizado para orientar como os recursos econômicos devem ser utilizados. Também foram apresentados pontos comparativos entre as avaliações dos Estados Unidos da América (EUA) e do Reino Unido, além de um histograma sobre as tecnologias para tratamento oncológico aprovadas entre os anos de 2004 e 2008 em diferentes agências e fatores que levaram às restrições das decisões de incorporação. Neste cenário houve um consenso entre as agências de qual seria o tipo de racional e qual a disposição a pagar deveria ser adotada para avaliação destas novas tecnologias e se limites diferentes deveriam ser adotados para condições clínicas mais críticas ou mais raras (câncer raro, por exemplo). A forma como o QALY tem sido utilizado discrimina fatores que desagregam doença, indivíduo e indicação de uso da tecnologia em saúde, portanto, sua utilização leva em consideração fatores que englobam toda uma população, o que é considerado um grande benefício e melhor uso de recursos na tomada de decisão. Foram apresentados os modificadores de avaliação do QALY na Inglaterra e os limiares adotados naquele país para apoiar as incorporações em saúde. Potenciais benefícios ou desvantagens na consideração de uso de um limiar de custo-efetividade também foram elencados, como exemplo, as incertezas que podem influenciar no modelo econômico. A importância dos modificadores é feita pela atribuição de pesos de acordo com a sua importância no processo de decisão do NICE, como foi relatado, segundo o qual um QALY com peso 1,2 implicaria em um limiar de custo-efetividade de 36 mil libras, como exemplo. Em outro momento, seguiu-se com a apresentação das contribuições da consultas públicas sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. Os modificadores sugeridos foram: doenças que acometem crianças, doenças graves com reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade, doenças raras e doenças endêmicas. Potenciais limiares de custo-efetividade para tecnologias avançadas e para tratamento de doenças ultrarraras não foram propostos para inclusão no documento. Para a apresentação das contribuições foram citados dentre outros fatores: PIB, valores (poder de compra), QALY, uso (indicação da tecnologia) e elaboração da proposta. Foram levantadas três questões para enriquecimento da discussão a partir da experiência do Dr. Drummond: equidade e limiares, transferibilidade do QALY entre países (há uma limitação de transferibilidade de acordo com a economia de cada país) e o uso do QALY como um medidor de desfecho para avaliação de testes diagnósticos e equipamentos, utilizado para explorar benefícios destas tecnologias, o que foi considerado uma situação difícil pois há situações em que a doença pode ser tratada de diferentes formas e igualmente pode ser diagnosticada de diferentes formas. Entre outros comentários recebidos por meio da CP, foram destacadas dúvidas sobre fronteira de eficiência e custo de oportunidade, como se deu o cálculo

e como seria utilizado o limiar proposto, uso de análise de decisão baseada em multicritérios (MCDA), possibilidade de incluir um limiar para anos de vida ganho (life years gained – LYG) de 35 mil reais. Para este último fator, alguns problemas foram levantados, como a inflação do valor do ICER e o favorecimento de tecnologias menos eficientes. Alguns argumentos apresentados nas contribuições destacaram que o método proposto pela Conitec é robusto e não considera a razão de custo-efetividade incremental como critério único. Uma proposta de modificadores negativos foi relatada baseada nos mesmos critérios que já são considerados pela Conitec em suas avaliações (pode-se citar incertezas nas evidências de magnitude clínica e de segurança, problemas na certeza da evidência, na logística e no impacto orçamentário), também foi proposta discussão sobre um limite incremental em outro momento. Dentre os motivos de discordância sobre o relatório estão argumentos sobre controle de gastos. Esclareceu-se que o valor de 40 mil reais proposto não é rígido, não é critério único, melhora a sustentabilidade do sistema e auxilia na interpretação do benefício de uma tecnologia para o sistema. O objetivo da discussão em si é a racionalidade dos gastos a partir da eficiência, apoiando a negociação de preços. Muitas críticas ao uso do QALY englobam não capturar ou não estar disponível para algumas condições de saúde, como as doenças raras ou graves em subgrupos mais vulneráveis. Dentre as considerações finais foram destacadas a falta de compreensão de como ocorre o processo de decisão no âmbito da Conitec e a necessidade da manutenção de transparência desse processo e as discussões envolvidas. Para o grupo elaborador, na análise das contribuições da CP, refletiu-se a respeito de uma dúvida recorrente dos espectadores do processo sobre como ocorrem as recomendações da Conitec, que não são claras no âmbito das suas motivações, principalmente quando resultam na rejeição (não incorporação ao SUS) de uma tecnologia em saúde. A presidente da Comissão, e representante da SCTIE, com a palavra, relembrou o histórico das discussões que culminaram nas recomendações que constam no documento em análise e comentou como se deu esta mesma discussão em ATS nas agências referências para a Conitec, como o NICE, e a importância que as experiências deles têm no processo que está em andamento na Comissão. Teceu considerações sobre as necessidades do país, que cobram determinar o limiar de custo efetividade, pois os recursos são limitados, e a importância e eficiência que resultaria uma avaliação que considerasse custo de oportunidade e eficiência das tecnologias. Reforçou que entende a dificuldade de compreensão da sociedade, mas que o texto não propõe a limitação de gastos, e sim a melhor forma de investir em saúde para que o processo seja mais transparente e resulte em maior sustentabilidade do sistema de saúde. O representante do CNS declarou conflito de interesses e se absteve de opinar sobre a decisão em Plenário, pois representa também a Sindusfarma, que também fez participação ativa na CP em

apreciação, no entanto, acrescentou a importância da transparência do processo de aquisição porque no seu entendimento há uma limitação na negociação quando os valores dos acordos de compra no país são publicitados e podem ser utilizados para pressionar aquisições das tecnologias em outros países. Esclareceu-se que a legislação brasileira não permitiria tal ação, pois a transparência das aquisições é obrigatória. Um dos pareceristas acrescentou comentário a respeito da utilização de um limiar alternativo para anos de vida ganho, o que é uma prática comum observada nos dossiês avaliados no âmbito da Conitec. Na sua opinião, a utilização deste valor pode acrescentar na discussão de doenças negligenciadas em que não é possível identificar dados de qualidade de vida (QALY) e deveria ser considerado em cenários como este, onde a informação ideal não está disponível. A representante do Conasems questionou ao Dr. Drummond se do ponto de vista da relação entre agência-governo a construção do limiar de custo-efetividade é decisão única da agência de ATS ou se relaciona com as esferas do governo. O órgão demonstrou ser favorável à pactuação de um limiar de custo-efetividade. Na experiência do Dr. Drummond, ocorre que a tomada de decisão para a criação do limiar pela agência inglesa, o NICE, foi independente e não foi uma questão discutida no âmbito governamental. Os pareceristas teceram comentários a respeito da viabilidade orçamentária, reforçando a importância da utilização desse limiar. Sobre a construção de uma política pública endereçada ao uso desse limiar, a presidente da Comissão acrescentou que a CP refletiu o desconhecimento das pessoas sobre o funcionamento da Conitec, das suas avaliações e recomendações. Há cobranças sobre como se dá o funcionamento da tecnologia e o impacto da sua incorporação. Ainda assim, comenta que a Conitec é referência para outras agências sul-americanas e que cobranças sempre ocorrem quando há uma negativa de incorporação. Outro parecerista acrescentou, em relação aos principais pontos da CP, que não viu uma crítica de forma geral dos métodos que foram utilizados, mas nas questões chaves relacionadas aos modificadores e incertezas, por exemplo. O representante do Conass comentou sobre o amadurecimento da discussão e concordou com o Conasems no sentido de que há necessidade na participação de todos os tomadores de decisão, para sugestões técnicas e principalmente para alcançar melhor os objetivos traçados. Em outro momento sugeriu que a discussão a ser encaminhada para as doenças raras enfatize o risco de vida e a severidade da doença para a decisão, pois seriam melhor abarcados os critérios a serem considerados em uma avaliação. Para a representante da SCTIE, em sua fala, é de grande importância os conceitos e os métodos da ATS, pois muitos erros ainda ocorrem na interpretação dos dados apresentados. Para ela, as análises não devem ser pontuais para as tecnologias, mas englobar todas elas no âmbito da doença a que é destinada, e no âmbito das doenças raras os critérios deveriam ser mais

explícitos, ainda que os custos sejam mais altos. Ressaltou a importância das discussões em pauta e os esforços para a construção do documento, chamando atenção para críticas ocorridas sobre uso do PIB como valor de referência, assim como sugeriu a OMS no passado, o que pode ter sido julgado pelos espectadores como falta de esforço na elaboração do documento apresentado (desqualificação do trabalho feito). A proposta se manteve, pois anualmente ocorrem reajustes no valor do PIB, o que permitiria flexibilizar sem precisar de grande esforço para o recálculo ano a ano. O representante do CFM admitiu sua surpresa pela imensa maioria das posições contrárias à CP, ao texto proposto e discutido em pauta e, além disso, demonstrou preocupação com alguns elementos que foram considerados pertinentes pelos pareceristas avaliadores, como questionamentos sobre igualdade/desigualdade, equidade, redução de custos para tratamento de doenças raras e economia para o sistema com gastos resultantes de processos de judicialização. Em sua opinião a maioria das participações podem ter sido equivocadas, mas são igualmente importantes para ampliar a discussão e orientar uma deliberação posterior, no sentido de esclarecer melhor os posicionamentos destas pessoas para o entendimento dos elementos apresentados de modo que todos sejam esclarecidos e não mais julgados como “equivocados”. No seu entendimento uma decisão não deve ser tomada sobre o tema enquanto se tem uma situação nebulosa sobre a compreensão da sociedade em geral sobre o assunto. A representante do Conasems se manifestou para esclarecer que não foi feita uma proposta de adiamento da decisão por parte do órgão que representa, pelo contrário, fez-se ponderações sobre os caminhos a se percorrer para uma tomada de decisão, no sentido de que não seriam pré-requisitos para uma deliberação. O representante da SVS discordou do posicionamento do CFM, pois no seu entendimento os processos da Conitec são publicitados e transparentes, assim como ocorreu também no processo em pauta, onde as discussões levam para uma qualificação técnica de um parâmetro que resultaria na sustentabilidade do sistema, proporcionando acesso universal da população à saúde. Representante do CFM retomou a palavra para esclarecer que em momento algum quis questionar a competência da Comissão e se desculpa se assim foi transparecido. O representante da SAES pediu a palavra e comentou a reflexão do representante do CFM, acrescentando que no seu entendimento a participação social e as contribuições aferidas pela CP são um ‘termômetro’ sobre o comportamento e cultura do brasileiro, possivelmente justificado pelo não entendimento da linguagem técnica utilizada no documento disponível para acesso e leitura no site da Conitec. Por outro lado, o relatório poderia ter uma linguagem menos academicista, mais acessível, mas que ainda que assim o fosse, era esperado que a maior parte das contribuições fosse contrária à recomendação de um limiar de custo-efetividade, até mesmo considerando a cultura de se sentir ameaçado em perder

direitos. Para ele, a referência proposta é passível de atualização, tanto que modificadores positivos e negativos são discutidos em conjunto e igual importância. A presidente da Comissão retomou a fala e acrescentou reflexão sobre a proposta de avaliar separadamente um limiar para as doenças endêmicas e raras. O representante do Conass questionou o uso do termo doença grave e doença severa, propondo excluir a definição de doença grave no que tange a “risco de vida”, pois nem toda doença grave resulta em risco de vida. Na sua opinião também não deveria ser definido quais seriam os critérios que definem doença grave e que isto deveria ser deixado em aberto para ser discutido a cada nova deliberação da comissão. As definições sugeridas como exemplos pelo grupo elaborador para ‘doença grave’ foram: condições que resultam em ameaça à vida, condições que causam uma incapacidade grave, condições que causam dor ou desconforto intensos e que podem causar limitações nas atividades cotidianas e condições associadas com consequências negativas ao feto. O representante do Conass sugeriu que, ao invés dos itens de definição sugeridos fosse adotado um critério de descrição associado ao sofrimento, de acordo com seu entendimento, mais amplo que aqueles apresentados. O grupo elaborador admitiu que a definição foi baseada na proposta de texto do NICE. A presidente da Comissão opinou que há muita subjetividade no uso do termo “sofrimento” e concordou com o uso do texto proposto de exemplos apresentados pelo grupo elaborador. No entendimento do Conass, “condições que ameaçam a vida” foge do contexto original que define o modificador ‘doença grave’. O representante da Anvisa opinou sobre não tentar definir o que seria doença grave. Foi sugerido, portanto, pela presidente da Comissão, manter o texto conforme enviado na CP, sobre as definições de doença grave e doenças raras. Sobre o QALY e a ano de vida ganho (AVG) foi acordada a inclusão de suas novas definições, não constantes na versão anterior. Sobre a fronteira de eficiência foi acordado quando seria empregada de forma complementar, isto é, quando houvesse diferentes tecnologias em avaliação e as orientações de aplicação do elemento seriam descritas no documento. Sobre uso do PIB como referência, esclareceu-se que o uso não foi adotado devido à uma recomendação da OMS, mas por meio de discussão e consulta à evidência científica que aponta este elemento como uma das formas de empregar um limiar no processo. No entanto, esclareceu-se que seriam adotados como valores finais para o limiar, respectivamente: R\$ 40 mil por QALY ou R\$ 35 mil por anos de vida ganhos e anualmente far-se-ia uma atualização desse limiar, de modo que o PIB seria adotado como proxy ou referência para reajustes deste limiar. Sobre os modificadores negativos, sugeridos pelos participantes do NICE, foi considerada a adoção em caso de incertezas das evidências, o que na verdade já se adequa aos cenários de discussões da Conitec (por exemplo, avaliação da qualidade pelo GRADE, logística, magnitude do efeito, etc). O representante da SVS

comentou que os modificadores citados não devem ser tratados como obrigatórios, mas como norteadores das recomendações. Foi proposta votação entre os membros para aprovação do relatório, cabendo lembrar que o representante do CNS não participou do voto por conflitos de interesse e que o representante do CFM votou contra, tendo as demais siglas sido favoráveis à aprovação do documento: ANS, Anvisa, SAES, Conass, SESAI, SVS, SE, Conasems, SAPS, SCTIE, SGTES.

**Recomendação final:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a aprovação do relatório Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 764/2022.

**Apresentação da contribuição da consulta pública do tema: carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam terapia prévia.**

**Título do tema:** Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam terapia prévia.

**Tecnologia:** Carfilzomibe (Kyprolis®).

**Indicação:** Mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular (ABHH).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros da Conitec, em sua 109ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam terapia prévia. Os membros consideraram a evidência científica muito boa e favorável ao carfilzomibe, porém, o RCEI e o impacto orçamentário foram considerados muito altos para o tratamento de uma doença que já tem outras opções terapêuticas disponíveis no SUS.

**Consulta Pública (CP) nº 45/2022:** Disponibilizada no período de 08 de julho de 2022 a 27 de julho de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 45/2022 por:** técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** Inicialmente, a coordenadora de farmacoeconomia da empresa Amgen e o médico hematologista da ABHH apresentaram os dados clínicos do estudo ENDEAVOR e os resultados

da avaliação econômica e impacto orçamentário com os novos valores propostos pela empresa: R\$ 2.335,23 (compra centralizada) e R\$ 2.653,68 (compra não centralizada), com PIS e COFINS inclusos e ICMS isento. Atualizaram o valor do custo de fim de vida, o qual havia sido questionado no relatório divulgado na consulta pública. Com tais ajustes, a razão de custo efetividade incremental reduziu em 31% em relação ao valor anterior. Com relação ao impacto orçamentário, os valores variaram de R\$ 79,7 milhões (compra centralizada) a 95,3 milhões (compra não centralizada) em cinco anos. O médico hematologista enfatizou a relevância do estudo ao comparar o carfilzomibe com um tratamento padrão (bortezomibe). Em nome da ABHH pediu revisão da recomendação preliminar de não incorporação, para que o paciente tenha uma opção adequada de tratamento após a recidiva com bortezomibe ou qualquer outro medicamento, e enfatizou a redução dos preços negociados com a empresa Amgen. O Plenário iniciou sua participação com o representante da SAES questionando se haveria informação sobre as taxas de falha aos tratamentos com os esquemas atualmente disponíveis. O médico representando a ABHH informou que em torno de 70% dos pacientes respondem bem à primeira linha de tratamento, depois terão a recidiva e não terão um bom tratamento para receber. Hoje, no SUS, tem a talidomida, melfalana, mas não tem medicamento inovador para utilizar em combinação. Mesmo os pacientes que recebem bortezomibe em 1<sup>a</sup> linha precisarão de um tratamento inovador na 2<sup>a</sup> linha de tratamento. A representante da SCTIE perguntou sobre o ano em que a patente do medicamento expira e qual seria a sequência de tratamentos atualmente na prática do SUS. A representante da empresa Amgen informou que a patente do medicamento expira em 2025. O representante da ABHH informou que no SUS os pacientes recebem bortezomibe e ciclofosfamida, ou bortezomiba e talidomida, combinados com dexametasona, e seguem para o transplante de células tronco hematopoiéticas. Na saúde suplementar os pacientes recebem daratumumabe ou lenalidomida, além do carfilzomibe, que representam as três classes de medicamentos mais importantes no tratamento do mieloma múltiplo. A representante da SCTIE questionou se o estudo deveria ter utilizado outro comparador ao invés de bortezomibe, visto que incluiu pacientes previamente tratados com esse medicamento. O representante da ABHH esclareceu que o delineamento foi correto, que nem todos os pacientes haviam recebido bortezomibe, e que os que receberam tiveram resposta superior com carfilzomibe. A representante da SCTIE questionou sobre daratumumabe, que não está incorporado no SUS, qual seria o seu papel no tratamento. O representante da ABHH informou que na saúde suplementar ele é usado em algumas situações de recidiva, em combinação com bortezomibe, ou com carfilzomibe, ou com lenalidomida, sempre combinado com dexametasona. Também complementou informando que no SUS o paciente inicia o

tratamento com bortezomibe, o qual foi viabilizado com a incorporação e atualização no valor de ressarcimento via procedimento. O representante da SAES pediu para confirmar se as razões de custo efetividade incrementais foram calculadas com base no valor atualizado do procedimento para uso do bortezomibe. A representante da empresa Amgen confirmou que incluíram no modelo os pacientes recidivados, e o valor do procedimento atualizado. Encerrada a participação da representante da empresa e da ABHH, a reunião prosseguiu com a apresentação dos resultados da consulta pública, a qual contou com 421 participantes, sendo 152 contribuições via formulário técnico-científico e 269 via formulário de experiência ou opinião. Dois formulários foram excluídos por não se tratar da tecnologia em apreciação. O especialista em hematologia convidado reiterou a necessidade de uma opção terapêutica na recidiva após o tratamento com bortezomibe, uma vez que retratar com esse medicamento não é uma boa opção e os demais medicamentos são menos eficazes. A representante suplente da SCTIE comentou sobre os critérios de restrição do tratamento mencionado por alguns médicos na consulta pública, pediu para o especialista opinar a respeito e questionou se ele saberia informar o custo do tratamento com bortezomibe. O especialista informou que os efeitos adversos mencionados sobre o carfilzomibe e que poderiam servir de critérios de exclusão do tratamento não se aplica na prática, pois são todos manejáveis ou facilmente monitorados. Em relação ao custo do tratamento, ele não estava de posse dessa informação, mencionou o valor pago por frasco-ampola, em torno de R\$ 300,00, mas garantiu que o pagamento via procedimento da Tabela do SUS tem sido o suficiente. A representante da SCTIE resumiu todas as informações do relatório, discutidas na reunião e seguiu para votação. O representante da SAES salientou que apesar da eficácia comprovada para o medicamento, manteria seu voto contrário à incorporação por não ser uma tecnologia custo-efetiva. O representante do Conselho Federal de Medicina manifestou-se favorável à incorporação por conta do uso do medicamento no sistema de saúde suplementar e das judicializações que estão ocorrendo, com base no critério de eficácia, refutando os dados apresentados da avaliação econômica ou de impacto orçamentário. Representante do Conselho Nacional de Saúde questionou se haveria possibilidade de negociar redução no preço do medicamento atrelada à incorporação e se absteve de votar. A representante da SCTIE informou que não seria possível, que a empresa teria que reduzir ainda mais o valor para alcançar um valor custo-efetivo. A ABHH ou a empresa Amgen podem a qualquer tempo submeter novo processo, caso queiram atualizar o preço do medicamento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não

incorporação do carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam terapia prévia no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 765/2022.

**Apresentação das contribuições da consulta pública da alfa-alglicosidase como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio.**

**Título do tema:** Alfa-alglicosidase como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio.

**Tecnologia:** Alfa-alglicosidase.

**Indicação:** Terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário presentes à 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da alfa-alglicosidase como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT) no Sistema Único de Saúde.

**Consulta Pública (CP) nº 46/2022:** Disponibilizada no período de 08 de julho de 2022 a 27 de julho de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 46/2022 por:** Representantes da Sanofi Medley Farmacêutica, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (NATS-Unifesp).

**ATA:** A representante da empresa demandante ressaltou que a alfa-alglicosidase já está disponível no SUS para pacientes com doença de Pompe de início precoce e que a demanda atual propõe a sua ampliação de uso para DPIT, com início dos sintomas a partir de 12 meses de idade. Reforçou que a DPIT pode causar fraqueza muscular, perda de funções motoras, declínio da função pulmonar e elevada morbimortalidade, com risco maior de óbito em pacientes sem o uso da terapia de reposição enzimática (TRE). Destacou que pacientes com DPIT sem TRE apresentam declínio da capacidade vital forçada (CVF), levando a piora significativa após dois anos. Informou que a submissão de 2020 apresentou uma coorte onde a alfa-alglicosidase reduzia em 59% o risco de mortalidade e que a submissão atual apresenta uma meta-análise

que aponta uma redução de 79%. Enfatizou a DPIT como doença rara, crônica e de progressão lenta; a relevância de parâmetros clínicos nos estudos para esta condição, como a CVF e a função motora; os quinze anos de registro da alfa-alglicosidase no Brasil; a existência de pacientes com diagnóstico bem tardio, com dificuldades de acesso a TRE e com piora clínica e na qualidade de vida quando o medicamento não é fornecido regularmente, mesmo quando judicializado. O representante da empresa lembrou das preocupações do Plenário com a desjudicialização da alfa-alglicosidase durante a apreciação inicial do tema e mencionou que o número baixo de pacientes, a implantação de protocolos clínicos com critérios bem estabelecidos para inclusão e exclusão e o monitoramento dos pacientes poderão auxiliar neste processo. Garantiu que a empresa continuará financiando exames de acompanhamento dos pacientes e manterá o desconto proposto no preço da alfa-alglicosidase na submissão, de 41% sobre o preço máximo de venda ao governo e com alíquota de 18%, para ações judiciais que perpetuarem após a incorporação, como forma de também auxiliar na migração dos pacientes judicializados para os processos estabelecidos por meio do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Esclareceu que a nova análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada na CP considerou as observações da análise crítica do dossiê e a média de preços de compras públicas da alfa-alglicosidase realizadas pelo MS e pelas Secretarias Estaduais de Saúde, correspondendo ao valor de R\$ 1.604,97. Desta forma, considerando o preço proposto para a incorporação e os critérios de dispensação e interrupção do tratamento, a economia em cinco anos com a incorporação da alfa-alglicosidase chegaria a cerca de R\$ 201,0 milhões. Por fim, informou sobre a intenção da empresa em realizar um acordo de compartilhamento de risco, conforme carta enviada a SCTIE. A presidente do Plenário esclareceu que a solicitação para adiar a apreciação das contribuições da CP não pôde ser atendida devido ao prazo legal para a conclusão do processo administrativo, mas que uma nova submissão poderia ocorrer posteriormente, e que a proposta de compartilhamento de risco enviada após o período da CP inviabilizou a sua análise. Questionados, a representante da empresa afirmou que atualmente acompanha nove pacientes, que nenhum destes indivíduos deixou de utilizar o medicamento por decisão clínica, que os critérios de exclusão ou interrupção do tratamento em um protocolo ainda requer estudos ou até mesmo aprendizados com experiências internacionais e que um protocolo clínico ajudaria consideravelmente no monitoramento dos pacientes. Já o representante da empresa esclareceu que a alfa-avanglicosidase, recentemente aprovada na Anvisa, é uma evolução da alfa-alglicosidase, compartilhando da mesma indicação, que tem apresentado alguns benefícios farmacocinéticos e farmacodinâmicos frente a alfa-alglicosidase, ainda necessitando de mais estudos, e que não está previsto impacto no custo anual com o seu uso no tratamento. A colaboradora do DGITS

informou que foram recebidas 576 contribuições na CP, sendo 485 por meio do formulário de experiência ou opinião e 91 por meio do formulário técnico-científico. Ao todo, uma contribuição concordou com a recomendação preliminar da Conitec e as demais discordaram. O direito a saúde, a qualidade de vida e a redução dos sintomas se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. A insuficiência das evidências se destacou como argumento desfavorável à incorporação. O aumento da sobrevida, a qualidade de vida e a redução dos sintomas foram considerados os pontos positivos na experiência com a alfa-alglicosidase. Como pontos negativos, foram considerados o acesso, a administração e os efeitos adversos do medicamento. Na experiência com outras tecnologias, o alívio dos sintomas e a qualidade de vida se destacaram como pontos positivos. A administração, a dificuldade de acesso e o efeito a curto prazo se destacaram como pontos negativos. Adalimumabe e corticoides foram os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. A colaboradora do NATS-Unifesp informou que as contribuições técnico-científicas enfatizaram os benefícios clínicos da alfa-alglicosidase, como a melhoria na qualidade de vida, na participação social e na produtividade, e a ausência de tratamento para DPIT no SUS. Com relação às evidências clínicas, as participações ressaltaram que a CVF e a pressão inspiratória máxima são desfechos importantes e precisam ser considerados; que avaliar o impacto da doença de Pompe (DP) na família é muito importante, apesar da literatura escassa; que o tratamento precoce auxilia no controle da perda funcional; e que há dificuldades em se obter maior tamanho amostral nos estudos por se tratar de uma doença rara. As publicações sugeridas neste tópico já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta. Com relação a AIO, foram questionados os valores utilizados nos custos com tratamento da DP sem a alfa-alglicosidase e os impactos financeiro e na saúde do paciente com o processo de judicialização. Em sua contribuição, a SES de São Paulo apontou para um custo anual de R\$ 14,5 milhões com 13 pacientes atendidos por via judicial. Na oportunidade, o Plenário da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a ausência de proposição de critérios de inclusão, exclusão e interrupção do tratamento por parte da empresa, considerando o tempo de aprovação da alfa-alglicosidase em todo o mundo; (ii) a provável dificuldade de interromper a utilização do medicamento por critérios clínicos diante dos seus benefícios; (iii) os pacientes deveriam ser monitorados com base na conduta clínica, independentemente da existência de protocolo clínico; (iv) a interrupção no fornecimento das tecnologias judicializadas não ocorre de forma sistemática, principalmente devido às estruturas de apoio a estes processos nos estados. Na sequência, o tema foi colocado em votação. O voto favorável à incorporação foi do Luiz Carlos Medeiros de Paula (CNS). Os votos desfavoráveis à incorporação foram:

(Anvisa); (SCTIE); (SAES); (SESAI); (SVS); (CONASEMS) e (SGTES). Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da terapia de reposição enzimática com alfa-alglcosidase para o tratamento da doença de Pompe de início tardio. Considerou-se que não houve elementos que pudessem alterar a recomendação preliminar no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 766/2022.

**Apresentação das contribuições da consulta pública da estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonias nas populações adulta e pediátrica refratárias ao tratamento convencional.**

**Título do tema:** Estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonias nas populações adulta e pediátrica refratárias ao tratamento convencional.

**Tecnologia:** Estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation – DBS*).

**Indicação:** Tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários ao tratamento convencional.

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes no Plenário da Conitec em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia. Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do procedimento são escassas, mas provém de ensaios clínicos randomizados com resultados clinicamente relevantes, e que o quadro clínico que exige seu uso seria para aqueles pacientes refratários a todos os demais tratamentos, somente.

**Consulta Pública (CP) nº 45/2022:** Disponibilizada no período de 01 de agosto de 2022 a 22 de agosto de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 45/2022 por:** Representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (NATS-Unifesp).

**ATA:** A representante do NATS-Unifesp informou que foram recebidas 23 contribuições na CP, sendo 13 por meio do formulário técnico-científico e dez por meio do formulário de experiência

ou opinião. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Com relação às contribuições técnico-científicas, as publicações sugeridas já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta; uma contribuição listou alguns dispositivos com registro na Anvisa que não constavam no Relatório e foram prontamente inseridos; outra contribuição ponderou acerca da avaliação da certeza das evidências, mas o grupo elaborador manteve a sua avaliação inicial alegando que divergências são comuns nestas avaliações e que, neste caso, não impactariam na recomendação; não houve argumentações técnico-científicas sobre a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário. Com relação as contribuições de experiência ou opinião, a melhora na qualidade de vida e a independência se destacaram como pontos positivos no uso da tecnologia; o acesso ao procedimento foi destaque como ponto negativo; o clonazepam, o biperideno, o baclofeno e a toxina botulínica foram os mais citados na experiência com outras tecnologias. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) no Plenário esclareceu que é possível que alguns pacientes já tenham acesso ao procedimento em avaliação por meio dos centros de alta complexidade em neurologia e neurocirurgia, mas que faltava compatibilizar os respectivos códigos referentes às distonias conforme a décima edição da classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) com os procedimentos já existentes na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (Tabela do SUS), como é o caso da estimulação cerebral profunda. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonias, conforme protocolo clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde, no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 767/2022.

**Apresentação das contribuições da consulta pública da hemina para tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual.**

**Título do tema:** Hemina para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados ao ciclo menstrual

**Tecnologia:** Hemina (Panhematin®).

**Indicação:** Tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados ao ciclo menstrual

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes no plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual. Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do medicamento são escassas e de baixa qualidade.

**Consulta Pública (CP) nº 51/2022:** Disponibilizada no período de 01 de agosto de 2022 a 22 de agosto de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 51/2022 por:** NATS da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**ATA:** O representante do NATS (Unifesp) iniciou a apresentação lembrando da recomendação preliminar da Conitec em relação à tecnologia: o medicamento fora submetido à consulta pública com recomendação desfavorável porque o plenário então avaliou que as evidências de eficácia e segurança do medicamento eram escassas e de baixa qualidade. Durante a consulta pública, foram submetidas 285 contribuições em relação a tal recomendação, sendo 65 técnico-científicas e 220 de experiência ou opinião. A maioria das contribuições técnico-científicas (64) discordou da recomendação preliminar sob os argumentos de que (i) há dificuldade no acesso ao medicamento em função de seu alto custo, (ii) trata-se do único medicamento para o tratamento da doença e (iii) a tecnologia poderia melhorar a qualidade de vida dos pacientes ao controlar as crises, além de evitar óbitos. As contribuições mais relevantes em relação às análises econômica e de impacto orçamentário pontuaram que analgésicos e outros medicamentos não foram incorporados aos cálculos, e que o uso da tecnologia poderia levar a uma economia de recursos ao reduzir as hospitalizações relacionadas à doença. Ambos os aspectos, contudo, haviam sido incorporados ao modelo. Além disso, dois dos estudos citados entre as contribuições foram excluídos da revisão, considerados inelegíveis na etapa de leitura do texto completo. O único artigo científico inédito apresentado como contribuição foi um relato de caso publicado após a busca do PTC que não trouxe resultados quantitativos sobre os desfechos avaliados. A empresa fabricante enviou contribuição pontuando que em uma revisão sistemática foram identificados dois estudos observacionais e seis séries de casos que apontam para a eficácia da hemina no controle dos sintomas dos ataques e dos parâmetros bioquímicos relacionados à doença, para além de sua boa tolerabilidade na perspectiva de segurança. Defenderam que há dificuldade em conduzir ensaios clínicos em função das características da doença, como a raridade e a imprevisibilidade da ocorrência de ataques, o que justificaria a

classificação das evidências em relação ao medicamento como "muito baixas" quando analisadas com a ferramenta GRADE. Um ensaio clínico, contudo, estaria em andamento. Na contribuição da empresa argumentou-se que os ataques impactam a qualidade de vida dos pacientes e podem levar à hospitalização, além de se reforçar alguns resultados do relatório de avaliação, como a redução no tempo de internação dos pacientes que fazem uso do medicamento e o suposto baixo impacto orçamentário estimado para o sistema de saúde. Em relação às contribuições de experiência e opinião, 219 discordaram da recomendação preliminar, sendo que: 49,5% não tiveram experiência com a tecnologia e 17,3% tiveram experiência como pacientes, 25,9% como familiares e 7,3% como profissionais de saúde. Givosirana e soro glicado foram mencionados messas contribuições como outras alternativas terapêuticas ao tratamento de ataques e cuidado contínuo dos pacientes. Nas contribuições de indivíduos com experiência, argumentou-se que a hemina melhora a qualidade de vida, reduz crises e dores, diminui os parâmetros bioquímicos, evita problemas neurológicos e respiratórios. Não foram relatados efeitos negativos em relação à segurança, apenas pontuou-se a dificuldade de acesso ao medicamento. Os profissionais de saúde defenderam a necessidade de uso rápido do medicamento para evitar sequelas neurológicas, óbitos e hospitalizações, além de mencionarem seu manuseio simples, efeito na reversão dos quadros de polineuropatia com insuficiência respiratória e tetraplegia. Despreparo da equipe médica, alto custo, lentidão na judicialização e um caso de flebite foram apontados como aspectos negativos. Entre os artigos enviados pelas contribuições (duas revisões narrativas), uma empresa enviou revisão de conceitos sobre o tema, que abordava também os usos da hemina e da givosirana para pacientes com porfiria. As argumentações, desse modo, destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, atendendo a uma necessidade não atendida relacionada à condição, mas não houve evidências científicas adicionais que alterassem os resultados do relatório inicial. O representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES), esclareceu que a demanda foi motivada por conciliação jurídica relativa a pedido da tecnologia. A SAES e a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) foram convidadas a participar da conciliação e acordou-se que atuariam para que i) a tecnologia fosse avaliada para a indicação em questão e ii) fosse desenvolvido um protocolo para o tratamento da condição. Colocou estar de acordo com as conclusões do relatório, ponderando que há dificuldade na produção de evidências tendo em vista a raridade da condição, mas que não se trata de necessidade não atendida, já que há procedimento de internação que prevê aplicação de glicose para o tratamento das pacientes em crise. Reforçou que o protocolo será elaborado a despeito de eventual decisão negativa em relação à incorporação do medicamento. Outro representante, também da Unifesp, coordena

ambulatório de pacientes com porfiria hepática aguda e apresentou a visão do especialista sobre a condição, declarando não possuir conflito de interesses. Afirmou que o diagnóstico da porfiria aguda intermitente exige confirmação por teste genético ou teste enzimático, de modo que, na prática, muitos pacientes são tratados fora da indicação de bula do medicamento. Pontuou a escassez de dados robustos, lembrando que apesar da condição ser rara, o número de pacientes é suficiente para que haja ensaios clínicos randomizados, realizados para outras terapias. A dose terapêutica é ampla e de difícil determinação, o medicamento não previne novos ataques, não reduz a recorrência de crises e não melhora sintomas crônicos. Além disso, lembrou tratar-se de um hemoderivado, de modo que há risco de infecção em seu uso. Apontou que observou, em pacientes que fizeram uso da medicação, eventos adversos de difícil manejo, como hemocromatose secundária com cirrose hepática, tromboflebite, trombocitopenia, eventos trombóticos e coagulação intravascular disseminada. Ainda, afirmou haver desafios em relação à garantia de acesso ao medicamento: a aplicação é feita por meio de acesso venoso central, exigindo estrutura mais complexa; exige capacitação para reconstituição; são necessários insumos especiais, como bomba de infusão e cateter de longa permanência. Ainda, apontou dificuldades na logística e armazenamento do medicamento. Questionado pelo representante da SAES em relação à provisão do medicamento aos pacientes no serviço de referência, afirmou que normalmente dá-se pelos próprios pacientes ou por associações de pacientes, o que gera insegurança em relação às condições de armazenamento e consequente manutenção de suas características terapêuticas. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da hemina para o tratamento mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados ao ciclo menstrual, no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 768/2022.

**Apresentação das contribuições da consulta pública da ciclosporina para o tratamento de pacientes com dermatite atópica.**

**Título do tema:** Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave.

**Tecnologia:** Ciclosporina.

**Indicação:** Pacientes com dermatite atópica moderada ou grave

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** a Conitec, em sua 110ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência acerca da eficácia do medicamento é escassa e heterogênea, enquanto que seus eventos adversos são bastante conhecidos.

**Consulta Pública (CP) nº 52/2022:** Disponibilizada no período de 01 de agosto de 2022 a 22 de agosto de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 52/2022 por:** Grupo colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D)

**ATA:** A reunião iniciou-se com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) apresentando os dados da consulta pública (CP) e relatando que durante o período a qual ficou disponibilizada houve um total de 146 contribuições, sendo 75 técnicas científicas e 71 de experiência ou opinião. Entre as contribuições técnico-científicas, 99% foram discordantes da recomendação inicial da Conitec. Entre as contribuições sobre as evidências clínicas foi relatado que apesar da escassez de estudos com metodologia adequada, a ciclosporina é utilizada no tratamento da dermatite atópica há alguns anos, e que os dermatologistas possuem grande experiência no seu manejo. Entretanto entre os estudos enviados alguns não foram contemplados pela pergunta de pesquisa, sendo uma revisão sistemática (RS) conduzida, consensos, guidelines e estudos de mundo real com a descrição da utilização da ciclosporina na prática clínica, entretanto ressalta-se que todos os estudos enviados na contribuição descreviam benefício clínico da ciclosporina e/ou a sua indicação de uso na prática clínica. Sobre a avaliação econômica, um profissional de saúde relatou que a avaliação econômica realizada foi realizada com prednisolona, que não é indicada para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Nesse sentido, o NATS esclareceu que a prednisolona foi usada como comparador por ser um corticosteroide oral e o tratamento sistêmico modificador da doença mais utilizado, que está disponível no componente básico da assistência farmacêutica, e que os dados para a elaboração da análise econômica foram retirados de um estudo clínico randomizado que envolvia pacientes com dermatite atópica severa. Em relação ao impacto orçamentário, o NATS esclareceu que os dados sobre a recorrência dos sintomas graves da dermatite atópica após a retirada da ciclosporina na literatura são escassos e discordantes entre si. Não há outras opções terapêuticas para se admitir que não haverá repetição do tratamento, dessa forma foi realizado um novo cálculo de impacto orçamentário considerando a utilização aproximada de um ano da

ciclosporina e descontando os pacientes nos anos subsequentes. Como não há alternativas terapêuticas para o tratamento de novas crises da doença, foi adicionada a proporção de 47% de pacientes no ano subsequente da análise. A análise de impacto orçamentário apresentada no relatório considerou a proporção de utilização da ciclosporina em um ano a partir de estudos brasileiros publicados, o que pode representar melhor a frequência de utilização do medicamento na população. Entre as contribuições de experiência e opinião 100% delas foram discordantes da recomendação inicial da Conitec, todas destacando os efeitos positivos do uso da ciclosporina, algumas contribuições tendo apresentado como ponto negativo do uso de ciclosporina alguns eventos adversos, além de relatar a dificuldade de acesso ao medicamento, visto que esse possui um custo elevado. O NATS concluiu que a maioria das contribuições recebidas na consulta pública via formulários técnico-científico e de experiência e opinião foi discordante da recomendação preliminar da Conitec desfavorável à incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica. As argumentações destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, a necessidade não atendida relacionada à condição e a presença da ciclosporina em diretrizes nacionais e internacionais. Em relação aos estudos conduzidos, as contribuições não alteraram as conclusões iniciais apresentadas quanto às evidências científicas, à análise econômica e ao impacto orçamentário. Após a apresentação do NATS, especialista na área de dermatologia relatou que a dermatite atópica é uma doença inflamatória de muita comorbidade e marcante na vida do paciente e da família, relatando o incômodo que os pacientes apresentam com a doença, citando que existem outras opções de tratamento, como as interleucinas, as quais são conseguidas por meio de processo de judicialização, que os médicos seguem guidelines americanos e brasileiros que norteiam o tratamento aqui no Brasil, e que a definição do tratamento se baseia em um escore pragmático da doença. Ressaltou que a ciclosporina só é prescrita aos pacientes com escore acima de 50, nível segundo a qual é considerada como uma dermatite atópica grave. Em relação ao grau de recomendação e grau de evidência da ciclosporina, informou-se que esta é a droga mais segura que se tem segundo as diretrizes e guidelines. Ressaltou-se que no mundo real e diante do arsenal de medicamentos disponíveis, a ciclosporina é bem tolerada e utilizada para a dermatite atópica inclusive em crianças. Representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) perguntou qual o tipo de tratamento em relação a cada grau da doença. O especialista esclareceu que na dermatite atópica leve o tratamento é tópico, sugerindo leve mudança no estilo de vida do paciente, como banho frio, uso de roupa de algodão, uso correto de emolientes, hidratantes e pomadas com corticoides. Na dermatite atópica moderada é sugerido que o paciente faça tudo o que é recomendado para o paciente

com dermatite atópica leve adicionando a fototerapia e o uso de antialérgico oral. Na dermatite atópica grave é sugerido ao paciente todos os cuidados sugeridos para a dermatite leve e moderada e, quando for necessário, hospitalização e uso de imunossupressor sistêmico como a ciclosporina, a azatioprina, o metotrexato e cursos curtos com corticoides, sendo atualmente também utilizados no tratamento os imunobiológicos nos casos graves que não respondem aos imunossupressores utilizados. A representante da SCTIE informou que uma vez que se faz a medicação no hospital o paciente mantém-se em acompanhamento no ambulatório, e que em uma das contribuições é que essa tecnologia não é usada por mais de 13 meses, que seria o tempo máximo de uso deste medicamento, tendo, então, o especialista ressaltado que a ciclosporina pode ser utilizada por até dois anos e que quando o medicamento não responde até os dois anos de uso os profissionais indicam o uso dos imunobiológicos, os quais são conseguidos por meio de processo judicial. Representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) questionou sobre pacientes portadores de dermatite atópica que possuem outras comorbidades graves para as quais o imunossupressor não é o mais adequado, sobre como é realizado o tratamento nesses casos. O especialista ressaltou que isso é um quadro bem incomum e que não é frente a toda comorbidade que não se pode utilizar o imunossupressor, tendo citado, como exemplos, os pacientes com transplante cardíaco e os pacientes renais, que são pacientes graves e que podem fazer o uso de ciclosporina em doses mais baixas, no caso de alguma interação medicamentosa ou intolerância. Representante da SCTIE informou que no relatório foram utilizadas, para o cálculo do impacto orçamentário, taxas de incidência de dermatite grave em adultos e em crianças de mais ou menos 48% e 8%, respectivamente, o que gerou um grande impacto financeiro-orçamentário, e gostaria de confirmar es números. O especialista ressaltou que atua em um hospital pediátrico atendendo pacientes com uma idade até os 18 anos e que na clínica privada atende mais pacientes adultos e, enfatizando que seus dados não podem ser considerados, acredita que esse dado pode estar viciado, e que tem um viés no dado utilizado, que conforme a sua experiência, a qual não é baseada em dados científicos, acredita que esse número que pode vir a fazer uso da ciclosporina pode variar entre 14% a 20% dos adultos e 8% nas crianças. Representante da SCTIE questionou se esses pacientes em uso de ciclosporina são monitorados e perguntou qual é a frequência dessa monitorização, tendo o especialista respondido que eles são vistos a cada 3 meses em média, que esse tempo é de acordo com a gravidade da doença. Representante do NATS esclareceu sobre o dado utilizado no relatório referente a taxa de incidência para o cálculo do impacto orçamentário, explicando que foi um dado de um estudo brasileiro realizados em vários hospitais e que esses dados são de hospital, dessa forma a porcentagem de pacientes graves

realmente pode estar enviesada, visto que esses pacientes são considerados mais graves. Acrescentou que também foi utilizado um dado de opinião para tentar corrigir o dado deste estudo, entretanto é um estudo observacional, o qual foi realizado com profissionais de saúde que atendem dermatite atópica e esses profissionais respondem que tem uma proporção de 30% de pacientes que evoluem para a gravidade, entretanto é um dado frágil, dados de opinião e por isso o NATS não utilizou. Ressaltou também que optou por não usar dados de outros países, pois esses dados eram muitos diferentes da realidade brasileira. Representante da SCTIE também questionou sobre o que veio em CP sobre o tempo de utilização da ciclosporina e que gostaria de confirmar qual o tempo máximo da utilização. Representante do NATS esclareceu que na literatura o uso está registrado como sendo de um a dois anos, mas que o NATS utilizou a média do estudo, que foi de 13 meses e que engloba a utilização na prática clínica. Representante da SCTIE informou que foi acrescentada uma revisão sistemática na consulta pública e perguntou ao NATS a razão para ter sido desconsiderada. Representante do NATS relatou que foi feita uma revisão sistemática de estudos primários e que estes estudos que foram incluídos nessa revisão sistemática já haviam sido contemplados no relatório, por isso eles não foram considerados. Especialista ressaltou que a ciclosporina é um medicamento de ação rápida em relação a todo arsenal de medicamentos disponíveis para o tratamento, enquanto os outros medicamentos demoram 2 meses para produzir efeito. Com o uso de ciclosporina existem pacientes que apresentam resposta em torno de duas a três semanas, e que isso é muito animador para o paciente que sofre há muito tempo com a doença. Após discussão, o plenário abriu votação. Representante da SCTIE ressaltou sobre a disponibilidade da ciclosporina, que é um imunossupressor utilizado em várias doenças, e que mesmo que a evidência científica não seja boa, trata-se de uma doença negligenciada e que a impressão que tem é que não se vai conseguir outro tipo de evidência, relatando que na CP vieram muitas críticas sobre o uso da prednisolona como comparador, e que essas críticas são assertivas, visto que esta não será utilizada por muito tempo devido até mesmo ao comprometimento adrenal. Acrescentou, ainda, que acredita que com os esclarecimentos realizados com a especialista participante da reunião já havia elementos suficientes capazes de mudar a recomendação inicial. Representante do Conasems questionou se esse biológico o qual especialista ressalta ser usado e que observa remissão com dois meses (dupilumabe) de uso já foi demandado para avaliação, tendo a SCTIE respondido que nunca foi demandado. Representante do Conasems relata que a recomendação desfavorável foi muito ligada a segurança para efeitos adversos, SCTIE ressalta que não, que foi em relação a evidência, a qual era escassa, custo efetivo e apresentava um alto impacto orçamentário pois o relatório considerou um alto número de

pessoas que fariam o uso de ciclosporina, e ressalta que o NATS esclareceu esses dados utilizados, referentes a pacientes hospitalizados, e que esses pacientes seriam mais graves devido a necessidade de hospitalização. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) concordou com a SCTIE acerca da recomendação favorável à incorporação e relatou que como esse medicamento tem genéricos disponíveis no mercado com certeza o impacto deverá ser até menor. Representante da SAES concordou com o raciocínio e denominou modificador a discussão levantada, não do ponto de vista da custo-efetividade, mas do ponto de vista de evidência, visto que esses estudos são da década de 90 e que não há perspectiva de novos estudos, nessa época o rigor metodológico eram completamente diferente dos dias de hoje, e do ponto de vista de modificador positivo para essa decisão tem o que SCTIE coloca, que a ciclosporina é um medicamento disponível para diversas doenças em vários protocolos já estabelecidos e devido a isso não gera incertezas quanto a segurança e que o manejo dos eventos adversos já são bem conhecidos. Para essa decisão, a Conitec considerou que a ciclosporina é um imunossupressor utilizado em várias doenças, que é uma doença negligenciada e que com os esclarecimentos realizados pelo NATS e especialista participante da reunião, têm-se elementos que podem mudar a recomendação inicial de desfavorável para favorável diante do uso do protocolo clínico. Dessa forma o plenário foi favorável à incorporação diante dos pontos esclarecidos pela especialista e pelo NATS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave, no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 769/2022.

#### Membros do Plenário – 1º de setembro de 2022

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

**Ausentes:** CFM, CONASEMS e SAPS

**Apresentação das contribuições de consulta pública da dapagliflozina como terapia adicional à terapia padrão para pacientes adultos com doença renal crônica.**

**Título do tema:** Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

**Tecnologia:** Dapagliflozina (Forxiga®).

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** AstraZeneca do Brasil Ltda.<sup>®</sup>

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 110<sup>a</sup> Reunião Ordinária, no dia 07 de junho de 2022, deliberou, por maioria simples, com voto favorável do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS. Os membros da Conitec consideraram que seriam necessárias mais informações de longo prazo a respeito da eficácia do tratamento com dapagliflozina em participantes dos estudos clínicos apresentados para a formulação de uma recomendação.

**Consulta Pública (CP) nº 48/2022:** Disponibilizada no período de 21 de julho de 2022 a 08 de agosto de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 48/2022 por:** Técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS)

**ATA:** A discussão do tema se iniciou com a apresentação da empresa fabricante da tecnologia, a AstraZeneca do Brasil Ltda<sup>®</sup>. Iniciou a apresentação médico representante da empresa, que falou sobre a eficácia, efetividade e segurança da dapagliflozina para o tratamento de doença renal crônica. Falou sobre a alta prevalência da doença e de sua associação com alta morbimortalidade e alto custo, explicando que a doença renal crônica seria um multiplicador do risco cardiovascular. Disse que a doença renal crônica fora incluída em plano de ações estratégicas do Ministério da Saúde para enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Explicou que mesmo com a utilização do melhor tratamento disponível no SUS há um risco residual de progressão da doença e que essa lacuna seria preenchida pelo tratamento com dapagliflozina. Apresentou em seguida dados de eficácia provenientes de metanálise realizada pela Conitec e publicada no relatório de recomendação sobre a tecnologia. Descreveu com mais detalhes o estudo DAPA-CKD, o principal estudo em que se avaliaram pacientes com doença renal crônica. Neste momento falou sobre a magnitude de efeito de tratamentos com dapagliflozina na taxa de filtração glomerular, que fora alvo de questionamento da Conitec na avaliação inicial do medicamento e ponto que permaneceu sem o devido esclarecimento. A partir daí passou a falar sobre os desfechos utilizados nesse estudo, esclarecendo que há consenso entre as agências regulatórias dos Estados Unidos e da Europa para a utilização nos estudos sobre doença renal crônica de desfechos que conseguiriam captar efeitos de tratamento considerados clinicamente significativos. Explicou que estes desfechos,

recomendados pelas agências foram utilizados no estudo DAPA-CKD e que o tratamento com dapagliflozina foi associado a benefício clínico significativo. Outra representante da empresa apresentou ajustes feitos sobre os estudos econômico e de impacto orçamentário de acordo com o que solicitara a Conitec por ocasião da apresentação inicial da tecnologia. Apresentou nova proposta de impacto orçamentário, excluindo pacientes com doença renal crônica e comorbidades para as quais se preconiza o uso de dapagliflozina no Sistema Único de Saúde (SUS), como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer). Ao final, representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Investimento e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) questionou à representante da empresa sobre o motivo pelo qual se excluía da nova proposta de impacto orçamentário os pacientes com ICFer, mas não aqueles com diabetes tipo 2. Sobre isso a representante da empresa respondeu que a exclusão de pacientes com diabetes fora considerada já na primeira proposta apresentada pela empresa. Sem mais, iniciou-se a apresentação de técnicos do DGITS sobre os resultados da consulta pública. Técnica do DGITS iniciou a apresentação com os resultados da consulta pública provenientes de contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião. Iniciou com a identificação da consulta pública pelo número (CP nº 48/2022) e pelo período em que ficara aberta, entre 21/07/2022 e 09/08/2022. Em seguida fez uma contextualização sobre o que se discutira na reunião em que houve a apreciação inicial. Explicou que para a análise dos dados fora empregada análise qualitativa por abordagem metodológica de codificação e categorização temática utilizando o software NVivo. Falou que foram recebidas 369 contribuições por este formulário. Começou com a sistematização das opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, traduzindo como central a ideia de que o uso do medicamento reduziria a progressão da doença renal. Em relação à experiência com a tecnologia em análise e outras tecnologias utilizadas para a mesma indicação, sintetizou os principais pontos positivos e negativos submetidos pelos participantes. Em seguida técnico do DGITS apresentou a sistematização das informações recebidas pelo formulário para contribuições técnico-científicas. Disse que foram recebidas 413 contribuições e que 99% delas foram discordantes em relação à recomendação preliminar da Conitec. Apresentou uma síntese das principais alegações que acompanharam as opiniões discordantes para justificá-las. Fez um pequeno apanhado dos principais pontos discutidos na reunião em que houve a apreciação inicial da tecnologia e das dúvidas que permaneceram sem resolução. Apresentou estudos de análises de subgrupos nos quais se demonstra que o efeito de tratamentos com dapagliflozina em desfechos clínicos do estudo DAPA-CKD não foram diferentes para subgrupos com ou sem diagnóstico de diabetes tipo 2. Explicou que em grupos tratados para diabetes tipo 2 ou ICFer observou-se redução de perda de função renal. Comentou

em seguida que os desfechos clínicos utilizados no estudo DAPA-CKD eram os preconizados pelas agências dos Estados Unidos e Europeia. Explicou também que a magnitude do efeito observada para a desaceleração da perda da taxa de filtração glomerular é clinicamente significativa dada a lenta taxa de perda de função renal observada na história natural da doença. Em seguida iniciou-se a apresentação de médica nefrologista do Hospital das Clínicas de Botucatu convidada pela Comissão para comentar sobre as dúvidas que permaneceram na análise inicial da tecnologia. Explicou que as magnitudes de efeitos dos principais tratamentos para doença renal crônica são aparentemente pequenas dada a pequena perda de capacidade funcional dos rins por ano em função da doença. Explicou que o mecanismo de ação do medicamento independe da presença de comorbidades. Continuou dizendo que do ponto de vista fisiopatológico o medicamento tem o potencial para proteger contra eventos cardiovasculares e renais. Disse que os estudos sobre o medicamento são muito robustos com número considerável de participantes e com desfechos clínicos apropriados. Após a finalização da explicação da médica, representante da SCTIE comentou que se sentia segura para votar a favor da incorporação do medicamento. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da saúde comentou que após as explicações as dúvidas restantes foram dirimidas. Representante da SCTIE seguiu dizendo que seu voto seria favorável à incorporação da tecnologia e perguntou à Comissão se todos acompanhariam o voto favorável. Em seguida comentou, durante a redação do registro de deliberação nº 770/2022 que o documento ao qual ficará vinculado o uso do medicamento será um protocolo. Por fim a Comissão recomendou por unanimidade a incorporação de dapagliflozina para doença renal crônica no SUS. Em seguida representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) comentou que ficou feliz com a recomendação favorável e que o medicamento beneficiará muitas pessoas. Por fim encerrou-se a reunião. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão, no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 770/2022.

**Apreciação inicial do romosozumabe para mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que apresentaram falha (duas ou mais fraturas) com o tratamento medicamentoso padrão.**

**Título do tema:** Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, diante de risco muito alto de fratura por fragilidade e após falha terapêutica ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS.

**Tecnologia:** Romosozumabe (Evenity®)

**Indicação:** Tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, diante de risco muito alto de fratura por fragilidade e após falha terapêutica ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por técnica do DGITS.

**ATA:** A consultora do DGITS apresentou breve contextualização da demanda e dados a respeito da osteoporose, trazendo características gerais da doença, incluído informações sobre epidemiologia, métodos para diagnósticos e tratamentos disponíveis no SUS e recomendados por diretrizes internacionais. Posteriormente, foi apresentada a ficha técnica do romosozumabe e a evidência clínica, contrastando o que foi apresentado pelo demandante, e as propostas feitas pela parecerista em relação ao parecer técnico-científico. De modo geral, foi apresentado que o romosozumabe tem potencial de reduzir risco de fratura quando comparado a alendronato, placebo e risedronato e de aumentar a densidade mineral óssea (DMO) quando comparada ao placebo, alendronato e teriparatida (qualidade da evidência baixa). Para a comparação com raloxifeno, o resultado para redução do risco de fraturas foi contraditório. O perfil de segurança e tolerabilidade do romosozumabe foi semelhante ao dos comparadores considerado. A qualidade da evidência foi considerada: moderada para redução de fratura na comparação entre romosozumabe e placebo ou alendronato; alta para desfechos de DMO e segurança para as comparações entre romosozumabe, alendronato, teriparatida e placebo; e muito baixa para redução de fratura para a comparação entre romosozumabe e teriparatida e para todos os desfechos referentes às comparações entre romosozumabe e risedronato, raloxifeno ou ácido zoledrônico. Os resultados da análise de custo-efetividade evidenciaram que haveria custo adicional por fratura evitada ou por anos de vida ajustados por qualidade ganhos para todas as comparações, embora abaixo do limiar de disposição a pagar proposto pelo demandante, de até três vezes o valor do produto interno bruto per capita. Na análise de impacto orçamentário, foram apresentados os dados enviados pelo demandante, com base em análise cuja estimativa da população elegível foi feita por demanda epidemiológica, verificando-se que em um cenário em que não estivesse disponível nenhum tratamento, alendronato, risedronato ou raloxifeno, haveria aumento do impacto orçamentário em cinco anos. Em um cenário em que todos os

pacientes em uso de teriparatida seriam elegíveis ao romosozumabe (100% da população elegível estimada), haveria economia de recursos de cerca de 2 bilhões de reais em cinco anos. A parecerista apresentou análises adicionais com base na demanda aferida, a partir de dados coletados internamente, verificando-se que, comparado ao que é atualmente disponível no SUS (adotando-se dinâmica de mercado arbitrária), considerando-se todos os medicamentos ou somente teriparatida, haveria incremento do impacto orçamentário. Quatro agências de avaliação de tecnologias em saúde emitiram recomendação favorável à incorporação, com particularidades nas indicações. A representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) iniciou a discussão questionando sobre resultados de sobrevida relacionada ao uso de romosozumabe, apontou a comodidade posológica da tecnologia e o menor custo quando comparado à teriparatida, que nesse caso foi considerado o comparador mais adequado. O menor custo do romosozumabe poderia representar economia de recursos, o que a levou a contemplar a possível desincorporação da teriparatida, dado que o perfil de eficácia e segurança foi semelhante. A consultora do DGITS esclareceu que os estudos não avaliaram o desfecho de mortalidade e que o dado de sobrevida não estava disponível, o que foi corroborado pela médica reumatologista convidada. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde referiu que, quando comparado às terapias que já estão disponíveis no SUS, o romosozumabe não pode ser considerado custo-efetivo, sobretudo se considerado o desfecho de anos de vida ajustados por qualidade. A especialista convidada trouxe ainda dados de mortalidade pós-fratura gerais em pacientes com osteoporose e apontou a importância da utilização de medicamentos não só para melhorias em morbidade, mas também na mortalidade. Ressaltou que romosozumabe e teriparatida são agentes anabólicos que teriam indicações para nichos diferentes, sendo que o primeiro poderia ser indicado para pacientes com clearance de creatinina inferior a 35 mL/min, observado na maioria dos idosos, enquanto que a teriparatida poderia ser indicada para pacientes que tenham apresentado evento cardiovascular no ano anterior, não sendo o caso a substituição de uma por outra. A representante da SAES argumentou que estabelecer nichos potencialmente resultará em ampliação de uso das tecnologias já incorporadas. Quanto ao comentário da economia de recursos, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e insumos estratégicos em Saúde (SCTIE) afirmou que a economia de recursos não foi verificada na nova análise de impacto orçamentário conduzida com base na demanda aferida. A consultora do DGITS tentou esclarecer informando que os cenários apresentados pelo demandante e pela parecerista diferiram quanto ao cenário de referência, em que na análise baseada na demanda aferida, foram incluídos todos os medicamentos atualmente disponíveis no SUS. O representante da SAES presente, após

consultar o relatório, expôs que o demandante considerou um cenário em que a teriparatida já estaria incorporada e que os pacientes elegíveis passariam a receber romosozumabe, resultando em economia de recursos dado o menor custo do úlimoromosozumabe e teriparatida no que se refere à DMO, de modo que deveria ter sido avaliado em análise de custo-efetividade; que a partir da análise por demanda aferida a incorporação resultaria em impacto incremental; que existem incertezas importantes quanto às estimativas de recursos; e que comparado ao que se tem atualmente disponível no SUS (bisfosfonatos, raloxifeno, calcitonina e estrógenos conjugados) haveria impacto orçamentário positivo. A representante da SAES concordou com a proposta e comentou que não acredita que ambas as terapias devam ser disponibilizadas, considerando o que foi exposto. Os demais membros presentes também concordaram com a sugestão. Todos declararam não possuir conflitos de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, diante de risco muito alto de fratura por fragilidade e após falha terapêutica ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

**Apreciação inicial do sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para retratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A).**

**Título do tema:** Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica sem ou com cirrose compensada.

**Tecnologia:** Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®).

**Indicação:** Hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

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

**ATA:** Houve a participação de um paciente com hepatite C que se inscreveu na chamada pública nº 23, que esteve aberta entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022. O participante é presidente do Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite e Aliança Independente dos Grupos de Apoio. É fundador e membro da *World Hepatitis Alliance*. O participante manifestou sua opinião de que o medicamento proposto deveria ser oferecido pela empresa Gilead gratuitamente, visto

que sofosbuvir/velpatasvir é um tratamento pangenotípico vendido pela empresa e que, ao falhar, será substituído por outro medicamento da mesma empresa. Também mencionou o motivo para os pacientes darem preferência ao sofosbuvir/velpatasvir sem ribavirina, por conta dos efeitos adversos, e o benefício de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em relação à comodidade posológica. A técnica do DGITS explanou sobre a hepatite C, o tratamento para quem tem diagnóstico inicial e sobre a falha terapêutica, a qual requer retratamento do paciente. Para apresentação das evidências clínicas, o demandante recuperou nas buscas realizadas nas bases de dados três publicações com dados de dois ensaios clínicos randomizados (ECR), porém, apenas os dados de um ECR foram utilizado, por conta do comparador. O estudo POLARIS-1 comparou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir com placebo e incluiu 415 pacientes com hepatite C previamente tratados sem cirrose ou com cirrose compensada. A proporção de pacientes que alcançaram resposta virológica sustentada (RVS) em 12 semanas de tratamento foi de 96,2% (IC 95% 93,1 a 98,2) no grupo que recebeu a intervenção. No grupo que recebeu SOF/VEL/VOX, 78% dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso, sendo os mais frequentes: cefaleia (25%), fadiga (21%), diarreia (18%) e náusea (14%). Não houve registro de mortes durante o estudo. A técnica considerou que havia baixo risco de viés em todos os domínios no estudo analisado. A certeza da evidência foi avaliada com a abordagem GRADE e consideradas de baixa certeza (eventos adversos) e moderada certeza (RVS). Na avaliação econômica foi apresentado um estudo de custo-minimização comparando a demanda com glecaprevir+pibrentasvir, que é o tratamento atualmente disponibilizado no SUS. SOF/VEL/VOX resultou em economia de R\$ 336,84 por paciente quando comparado com glecaprevir/pibrentasvir e economia de R\$ 1.232,84 por paciente se comparado com glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina. Na análise de impacto orçamentário (AIO), a incorporação de SOF/VEL/VOX ao SUS implicaria em economia de R\$ 1,3 milhões ou aproximadamente R\$ 934 mil em 5 anos, considerando a população mínima ou máxima, respectivamente. Em consulta às agências de avaliação de tecnologias em saúde, foram identificadas recomendações favoráveis das agências do Reino Unido (NICE), Austrália (PBAC), Escócia (SMC) e Canadá (CADTH). Não há nenhuma nova tecnologia no horizonte temporal. Após apresentação da técnica e participação do paciente, a técnica da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV) do Ministério da Saúde (MS) descreveu sobre o contato da técnica do DGITS e sobre os dados que foram disponibilizados para o cálculo da população elegível na AIO, bem como os valores das últimas compras realizadas para aquisição de glecaprevir/pibrentasvir e ribavirina. Explicou sobre o dado da população adotado pelo demandante e o motivo desse dado não representar de forma adequada a realidade. Reforçou a fala do paciente, quanto à gratuidade

no fornecimento do retratamento da hepatite C por parte da empresa Gilead. O representante da SAES comentou sobre o fato de o estudo POLARIS ter sido conduzido com placebo ao invés de um comparador ativo e questionou sobre os pacientes coinfetados, se o fato de não terem sido incluídos no estudo deveria afetar a recomendação de incorporação. Também pediu esclarecimento quanto à escolha do estudo de custo-minimização nas incorporações prévias e no PCDT. A técnica da CGAHV explicou sobre a escolha do estudo de custo-minimização, o qual foi adotado por conta dos atuais medicamentos apresentarem os mesmos desfechos (RVS) com resultados muito semelhantes, variando em torno de 95%, e assim, ao incorporar mais medicamentos, estimula-se a competitividade no pregão. A técnica do DGITS informou as taxas de coinfetados registradas no SICLOM. A técnica da CGAHV complementou informando que o grupo atualmente já é contemplado com tratamento e que, havendo a incorporação, eles não deixariam de ser amparados. A representante da SCTIE questionou sobre o máximo de pacientes em tratamento apontado pela área técnica (36.000), se em algum momento houve registro de um quantitativo superior a esse, e também pediu informação sobre o atual tratamento disponibilizado (glecaprevir/pibrentasvir – empresa Abbvie) e como estão preconizados os tratamentos incorporados. A técnica da CGAHV explicou os critérios estabelecidos para cada um e que no último pregão a empresa Abbvie não participou, por esse motivo atualmente só está sendo disponibilizado o tratamento com velpatasvir+sofosbuvir, por isso, inclusive, que ela considera que na falha terapêutica, a empresa Gilead poderia fornecer gratuitamente o retratamento. O suplente da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) mencionou a importância das incorporações dos tratamentos contra o vírus da hepatite C e solicitou à área técnica informação sobre o quanto as incorporações impactaram nos preços dos medicamentos. A representante da SCTIE solicitou esclarecimentos quanto às diferenças de preços de glecaprevir/pibrentasvir e velpatasvir/sofosbuvir e sobre o que está sendo fornecido atualmente no retratamento. O técnico da CGAHV explicou que glecaprevir/pibrentasvir (GLEC/PIB) é a escolha no retratamento, mas como ele não é usado apenas no retratamento, ele não entra no pregão, logo há uma dispensa de licitação e a compra é feita diretamente com a Abbvie. Não incorporando SOF/VEL/VOX, a compra de GLEC/PIB seguirá sem concorrência. O pregão tem ocorrido apenas com os tratamentos utilizados em pacientes “virgens” de tratamento. Complementou informando sobre o quanto a incorporação dos atuais medicamentos impactou positivamente nos preços. O representante da Anvisa questionou se SOF/VEL/VOX tem algum diferencial ou atende a um “nicho” da população, como por exemplo, pacientes com insuficiência renal, ou em hemodiálise, em que o sofosbuvir não poderia ser usado. O técnico da CGAHV informou que atualmente sofosbuvir não tem mais restrição de uso nessa população,

compondo então, junto com GLEC/PIB, uma opção terapêutica. O suplente da SVS questionou a técnica da CGAHV se há alguma expectativa por parte deles em relação ao pedido de incorporação. A técnica respondeu que a incorporação seria interessante, desde que a empresa mantivesse o preço proposto na submissão. A representante da SCTIE questionou se na prática o departamento conseguirá colocar as duas empresas (Abbvie e Gilead) para concorrer. O técnico respondeu que sim, por meio da licitação, encerrando assim, a compra por inexigibilidade. A suplente da SAES manifestou-se em dúvida quanto à recomendação favorável à incorporação em função das limitações apresentadas, pelo fato de hoje já estar disponível no SUS o velpatasvir/sofosbuvir, e que a empresa acrescentou um terceiro fármaco ao medicamento, aumentando assim o preço do mesmo, e que gostaria de saber o quanto a mais está sendo cobrado. Também acrescentou na sua fala a questão “pós-Conitec”, na qual as empresas tem interpretado o valor colocado no relatório de recomendação como sendo o valor de compra e venda. Citou inclusive uma situação em que estão sendo questionados a respeito da diferença entre o valor que foi informado em um determinado relatório e o valor da compra de um determinado medicamento. Pediu para deixar claro que o valor proposto serve como uma base para a avaliação econômica. Finalizou sua fala alertando sobre a falta de dados de resultados dos programas de tratamento do HIV/Aids e hepatites, sobre o impacto na redução de pacientes. Solicitou ao representante da SVS para que em outro momento apresentassem os resultados do departamento em relação aos programas. O representante informou que já há divulgação de alguns resultados e que já estão trabalhando junto com a Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde para um melhor monitoramento dos resultados das tecnologias incorporadas para o tratamento das hepatites. A técnica da área complementou apresentando um gráfico com a quantidade de casos confirmados de hepatite C e pacientes tratados. A suplente do CONASS reiterou a importância de visualizar os resultados do programa como um todo. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário presentes à 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no retratamento da hepatite C crônica em pacientes com ou sem cirrose compensada.

**Apreciação inicial da espectrometria de massas em tandem para detecção da doença deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média - MCADD no Programa Nacional de Triagem Neonatal.**

**Título do tema:** Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).

**Tecnologia:** Espectrometria de massas em tandem (MS/MS).

**Indicação:** Triagem neonatal da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS).

**Apresentação:** Colaboradora do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA).

**ATA:** A colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizando a motivação da demanda, caracterizou a condição clínica e a pergunta de pesquisa (população, intervenção, comparadores, desfechos e delineamento de estudo) que orientou a busca por evidências científicas. Não foi possível a condução de uma metanálise ou outro tipo de análise estatística devido à heterogeneidade dos sete estudos incluídos no corpo de evidência, principalmente no que tange à descrição dos desfechos. O modelo brasileiro de triagem neonatal nas unidades básicas de saúde foi descrito (Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021) e como se dá amostragem de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> coleta, em caso de alteração observada na primeira. O kit e os metabólitos utilizados para a testagem por meio da espectrometria de massas em tandem foram elencados e apresentados brevemente. Enfim, os estudos incluídos descreveram maior frequência de morte súbita ou por complicações da doença, e de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações no grupo comparador (indivíduos com suspeita clínica ou com manifestações clínicas de MCADD). Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença, independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos, indicando a eficácia/eficiência da intervenção. Uma análise de custo-utilidade foi construída tendo como população alvo todos os recém-nascidos no país. De acordo com a análise, o custo da triagem por MS/MS para MCADD foi de R\$ 1.952,88, havendo um incremento em custos de cerca de R\$ 1.949,00 em comparação à não-realização da triagem neonatal para esta doença. Por fim, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) encontrada foi de R\$ 24,99/QALY. Na análise de impacto orçamentário, ao serem considerados os custos gerados a partir dos pacientes sem diagnóstico neonatal que evoluiriam a sintomas e internação no primeiro ano de vida, a estimativa em seria de um gasto de cerca de R\$ 100 mil em cinco anos de horizonte temporal. Com custos evitados (referentes às possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida) esse valor seria cerca de R\$ 267 milhões em cinco anos, um dispêndio anual médio de cerca de R\$ 53 milhões. Os

representantes da área técnica que solicitou ao DGITS a elaboração do relatório de recomendação fizeram em seguida uma breve explanação do que motivou o pedido de análise da espectrometria de massas, que foi considerada a melhor estratégia dentre as doenças a serem triadas na fase prenatal, no que se refere à ampliação da Lei do Programa Nacional de Triagem Neonatal. O representante da SVS questionou se do ponto de vista da área técnica o conteúdo e análise apresentados resultaram em favorabilidade à sua incorporação, questão para a qual a resposta foi positiva, pois segundo os técnicos este seria o primeiro esforço para avaliação da espectrometria de massas para as demais doenças a serem triadas por este método. Com a palavra, a representante da SAES questionou o grupo elaborador a respeito da mortalidade para a MCADD ser maior nos dois primeiros anos de vida e, independentemente de testagem ou não, esta mortalidade decai após este tempo. Em resposta, esclareceu-se que os sintomas de falta de energia na primeira infância não são bem observados, o que resulta em muitos casos de morte súbita. Foi acrescentada aos questionamentos a falta de estudos com desfechos de qualidade de vida e qual seria o gasto para o PNTN contando com a inclusão da triagem da toxoplasmose. A área técnica informou que nos últimos cinco anos o gasto resultou em torno de 95 milhões de reais. Diante disso, representante da SAES solicitou confirmação sobre se os 53 milhões de impacto incremental da incorporação da espectrometria de massas em tandem corresponderia a aproximadamente metade do gasto atual total do PNTN, o que foi confirmado pela área técnica do programa de triagem. A presidente da Comissão, representante da SCTIE, questionou também a motivação de avaliação da espectrometria de massas em tandem para a MCADD e não para outras doenças que também podem ser diagnosticadas pela mesma técnica, como mencionado durante apresentação do relatório. Foi esclarecido que a ordem de avaliação, por doença, é preconizado pelo processo de ATS e que a seleção da MCADD foi priorizada em primeiro lugar pois não é necessária avaliação de outra tecnologia para tratamento e diagnóstico, portanto, foi motivada a avaliação do tandem a priori apenas para esta doença, diferente de outras que também seriam avaliadas no futuro que necessitam avaliação de tecnologias para tratamento. Dentre as doenças, a MCADD pareceu ser mais custo-efetiva para incorporação desta tecnologia se comparada aos cenários daquelas outras deficiências de carnitinas. O valor de 25 reais para a testagem de MCADD englobaria também a triagem de outras doenças, como fenilcetonúria, homocistinúria, bem como todas aquelas que constam na fase 2 da política de triagem neonatal. Para a representante da SCTIE há uma subutilização da tecnologia na triagem pois no momento se avalia a incorporação para apenas uma doença, ao passo em que se poderia diagnosticar tantas outras. A área técnica esclareceu que a discussão a respeito da opção de avaliar primeiro a triagem para MCADD teria como

resultado a possibilidade de realização de triagem também para outras cinco das sete doenças que constam atualmente na triagem neonatal. O representante da ANS esclareceu como ocorre no rol da saúde suplementar, onde a cobertura obrigatória dos exames ocorre de forma isolada para cada uma das doenças, não existe um código único para “teste do pezinho”. A representante do Conasems questionou confirmação da área técnica sobre a expectativa de centralização da triagem por espectrometria de massas em tandem para todas ou a maioria as doenças que constam no PNTN, o que é positivamente esclarecido. O representante da SAES comentou sobre a perspectiva de impacto orçamentário para além da incorporação do tandem para MCADD e concordou sobre a estratégia de avaliação de uma tecnologia por vez, com vistas a avaliar economicamente a proposta de incorporação no âmbito de desfechos únicos e correspondentes à condição clínica como a mortalidade. Enfim levantou questionamentos sobre a certeza dos dados utilizados nas análises apresentadas, como o número de pacientes que fazem uso do programa de triagem neonatal pelo SUS, pela saúde suplementar e pela porcentagem de pacientes judicializados. Também solicitou esclarecimentos sobre qual seria a economia gerada pela utilização do tandem para triagem da fenilcetonúria e consequente desutilização do método adotado atualmente. A área técnica acrescentou que o cenário de economia ainda não foi considerado e foi planejado para estudo em momento posterior, considerando os laboratórios com capacidade de realização desta metodologia atualmente no país. A seguir foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico que identificou três diferentes equipamentos, dois com aprovação na Anvisa. Sobre os dados utilizados nas análises, o grupo elaborador esclareceu que utiliza dados do próprio Ministério da Saúde, segundo os quais 80% dos recém-nascidos são submetidos à triagem neonatal, portanto, as distribuições dos 20% restantes foram estimadas para a saúde complementar e para judicializações. A representante da SAES acrescentou que permanecem dúvidas de economia em caso de incorporação do método para triagem, pediu esclarecimentos sobre inclusão do custo de envio das amostras para os laboratórios onde serão centralizados os diagnósticos e sugeriu a não especificação da técnica no nome no exame, permanecendo a identificação por “triagem neonatal”, de modo que as demais especificações constem apenas na descrição do procedimento. A representante da SCTIE apontou para as dificuldades de interpretação das questões que dificultam a tomada de decisão, bem como: como se dá a composição do custo de 25 reais do teste, se engloba outros custos além da aquisição do kit, se haveria economia na incorporação do teste para outras doenças e porque apenas avaliar sua incorporação apenas para uma das 50 doenças que poderiam ser beneficiadas na triagem neonatal pelo método. A área técnica esclareceu que na composição do valor do teste não está incluído o custo de

logística e que este ponto seria discutido a posteriori. A representante da SAES, enfim, propôs a realização de novos cenários na análise de impacto orçamentário, considerando o número de laboratório capacitados para a realização do teste caso incorporado e a apresentação da análise também para a migração da triagem para a fenilcetonúria, considerando a possibilidade de economia neste caso de ampliação do uso (e substituição do método atual) e à medida que novas doenças forem agregadas à triagem pelo mesmo método. A representante da SCTIE comentou que seria necessária a avaliação concomitante da triagem por tandem também para a homocistinúria, apontada como custo-efetiva para incorporação do mesmo método. A representante da SAES concordou com esta última proposta de avaliação, para melhor racionalizar como se daria a incorporação, implantação e quanto se economizaria afinal. Todos os membros declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Encaminhamento:** Os membros do plenário, presentes à 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, solicitaram informações adicionais referentes à matéria para posterior deliberação preliminar e disponibilização do item em Consulta Pública.

**Apreciação inicial dos aminoácidos + análogos para a prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada.**

**Título do tema:** Aminoácidos + análogos associados a dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

**Tecnologia:** Aminoácidos + análogos (Ketosteril®).

**Indicação:** Prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Fresenius Kabi Brasil Ltda.

**Apresentação:** Grupo colaborador Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB)

**ATA:** O NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologia) iniciou contextualizando a demanda e a doença renal crônica (DRC), relatando que esta é considerada um problema de saúde pública e relatando que um dos objetivos do tratamento de pacientes com DRC é a prevenção da progressão da doença e de suas complicações, sendo que as dietas restritas em proteína são medidas que podem minimizar a esclerose glomerular, portanto retardar a progressão da DRC,

consistindo essa medida na única alternativa não farmacológica existente no SUS. Nos últimos anos, dados experimentais e clínicos sugeriram que a restrição proteica suplementada com cetoanálogos (CA) retardam a progressão da DRC, porém, ainda não evidenciaram o impacto na redução da necessidade da Terapia Renal Substitutiva (TRS) e na mortalidade. Relatou o preço proposto pelo demandante, que foi de R\$354,11. Sobre as evidências clínicas o NATS entendeu que a pergunta apresentada pelo demandante está adequada para a proposta do estudo, não sendo necessária nova PICO. Fez uma análise dos desfechos de necessidade de TRS, taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, níveis de ureia, creatinina e estado nutricional. O NATS entendeu que o demandante deveria definir quais desfechos representam o estado nutricional e, a partir de sua definição, os dados dos ECR poderiam ser combinados a fim de se gerar uma única estimativa de efeito do uso combinado de cetoanálogos com dieta restrita em proteínas na forma de LPD (dieta hipoproteica) ou VLPD (dieta muito pobre em proteínas). Apresentou dados da avaliação econômica e questionou a utilização do estudo utilizado para nortear esta avaliação, pois dentre todos os ensaios clínicos randomizados (ERC) que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, este estudo foi o que observou maior progressão no grupo controle. O uso de CA associado a VLPD foi associado ao ganho de 1,65 ano de vida e 0,92 ano de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) com custo incremental de R\$ 82.985,73, o que resultou em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho. No cenário projetado, com a incorporação do CA ao Sistema Único de Saúde (SUS), o custo total em cinco anos seria de R\$ 3.240.989.337, o que configura um impacto orçamentário total de R\$ 670.377.111. Porém, o demandante ressalta que com a disponibilização de CA os custos de diálise serão reduzidos em 10,33%. O NATS considera superestimada a prevalência de 50% dos pacientes com DRC nos estágios 4 e 5 pré-dialítico terem indicação de TRS na primeira consulta com o nefrologista uma vez que a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5 foi de 71,6% e 28,4%, respectivamente. Informou que não foram encontrados registros ou documentos sobre o uso de aminoácidos e cetoanálogos nas agências pesquisadas, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC) e na The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Atualmente, a única estratégia nutricional disponível para evitar a progressão da doença é a adoção de dietas restritas em proteínas (LPD), dessa forma os CA surgem como alternativa à LPD. Os resultados da RS mostraram que o uso de CA + a VLPD ou LPD em pacientes com DRC 4 e 5 pode contribuir para retardar a progressão da DRC, sem prejuízo do estado nutricional. Relatou o NATS que o demandante concluiu que os CA+VLPD são importantes para os pacientes e ao sistema de saúde, proporcionando melhor qualidade de vida e permitindo uma alocação

efetiva dos recursos em saúde ao reduzir o uso de serviços de diálise, o que não foi mostrado nos estudos primários. A principal crítica à avaliação econômica e ao impacto orçamentário foi considerar apenas um estudo para sua realização. Os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo, no qual pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas e com uma taxa de descontinuidade elevada (86%). Portanto, não está claro que será reproduzida uma redução de risco desta magnitude, limitando as conclusões da avaliação econômica e do impacto orçamentário. Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto à progressão da DRC, o NATS recomenda que a realização da avaliação econômica e impacto orçamentário seja realizada com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal. Foi aberta a fala para o paciente, o qual informou ter 59 anos, ser morador de São Caetano do Sul – São Paulo, ser diabético há mais de 20 anos, já apresentando problemas renais e há dois anos tendo sofrido um infarto agudo do miocárdio, o qual evoluiu para um quadro de choque cardiológico, tendo entrado em falência renal imediatamente após o episódio. Deu início à hemodiálise contínua durante o período de internação de dois meses e, após, permaneceu fazendo hemodiálise por três vezes na semana, em processo durante o qual teve perda de massa muscular, a qual ocasionou em fraqueza, dificultando até mesmo o processo de andar e se equilibrar. Após esse período o nefrologista e nutricionista que o acompanham indicaram a utilização dos análogos no começo do ano passado. Após o início do uso do complemento adicionado a uma dieta restrita de 0,4 grama por quilo observou-se uma melhora da disposição, da condição física, tendo o paciente conseguido sair da diálise, e melhorado gradativamente. Relatou que a sua experiência com o suplemento foi interessante e que a melhora da função renal permitiu o início do tratamento da insuficiência cardíaca, obtendo ganho tanto na melhora da função renal quanto a melhora da insuficiência cardíaca, e que hoje ele consegue ter uma vida normal como antes de desenvolver esse quadro. Relatou também a experiência de um amigo que é um paciente com doença renal crônica há quase 8 anos, que a partir de 2021 seu quadro agravou muito e que com o uso de análogos e dieta restrita percebeu melhora dos parâmetros da função renal, tendo relatado uma melhora muito grande da sintomatologia, não precisando dar início à diálise. Técnico do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) questionou se o paciente ainda continua com uma dieta restritiva a proteína, tendo o paciente relatado que sim e que houve mudança de hábitos devido a imposição da dieta. Representante do DGTIS questionou se o paciente sentiu algum constrangimento por fazer uso de uma dieta tão restritiva e o paciente respondeu que não, que

se adaptou bem, mas que conhece colegas que não se adaptaram devido à falta de proteína animal. Após apresentação do paciente foi aberta oportunidade para perguntas e representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) perguntou ao paciente se ele teve insuficiência renal aguda, tendo o paciente relatado que sim. Representante da SAES ainda questionou se o paciente é diabético, e se com a dieta ele perdeu peso, controlou a glicemia. O paciente respondeu que sim, que sentiu dificuldade para recuperar massa muscular, que é usuário de insulina e que manter esses níveis adequados no início foi difícil devido à restrição da proteína e ao excesso de carboidrato ingerido, o que aumentava os níveis de glicose, mas que com o passar do tempo a dieta foi ajustada e os problemas ajustados. Representante da SAES questionou quantos quilogramas, no total, o paciente perdeu com o uso da dieta restritiva e o paciente respondeu que em tese perdeu aproximadamente 10 kg no período agudo. Após a fala do paciente foi aberta a discussão do plenário. Representante da SAES relatou que não tem o que se discutir, a não ser que seria um custo de oportunidade de tomar o impacto gerado em cinco anos e investir na mudança de hábito da população, na prevenção da hipertensão, na prevenção da diabetes e não deixar essas pessoas adoecerem, mas que do ponto de vista de evidências reforçou que o relatório está claro. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios dos aminoácidos + análogos para a população avaliada. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário presentes à 112ª reunião ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de aminoácidos + análogos para a prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto).

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

**Título do tema:** Apreciação inicial da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose

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

**Apreciação inicial do PCDT:** A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) apresentou a origem da demanda. Informou que o documento

incluiu as recomendações de uso do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais e da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme Portarias SCTIE/MS nº 61 e 62, de 19 de julho de 2022. Além disso, foi excluída do texto a recomendação de uso das apresentações injetáveis de calcitonina e de risedronato 5 mg, que foram excluídas devido à ausência de registro sanitário, no âmbito do Sistema Único de Saúde, conforme Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29 de dezembro de 2021. A técnica informou que o documento foi aprovado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em sua 102ª Reunião Ordinária, realizada em agosto de 2022. Em seguida, a representante do grupo elaborador apresentou as atualizações realizadas no Protocolo, sendo informado que a seção sobre o diagnóstico foi dividida em diagnóstico clínico e densitométrico, por meio de exames de imagem, diagnóstico laboratorial e diagnóstico por imagem (outros exames além da densitometria). Nos critérios de inclusão, foram elencados aqueles indivíduos que apresentarem pelo menos uma das seguintes condições: (1) fraturas maiores (antebraço, vértebra, úmero, costelas) ou de quadril, por baixo impacto (decorrentes de queda da própria altura ou menos) e comprovadas radiologicamente, sem necessidade de densitometria; (2) exame densitométrico com T-escore menor ou igual a -2,5 no fêmur proximal (colo ou fêmur total) ou coluna lombar; e (3) baixa massa óssea (T-escore maior ou igual a -1,5 e menor ou igual a -2,49) em pacientes frágeis com risco de queda aumentada, independentemente da idade ou em pacientes com probabilidade de fratura pelo FRAX acima do limiar de intervenção, se for possível. Foi informado que na reunião de escopo os especialistas recomendaram dividir o tratamento medicamentoso por linhas terapêuticas, porém de acordo com discussões posteriores com as áreas técnicas do Ministério da Saúde, optou-se por priorizar no texto os critérios de utilização dos medicamentos. Foi apresentado que a primeira linha de tratamento inclui os bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato), sendo o ácido zoledrônico e o pamidronato destinado aos pacientes com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Foi ressaltado que o pamidronato está indicado em casos de contraindicação dos bisfosfonatos orais ou ácido zoledrônico e em caso de indisponibilidade do ácido zoledrônico. Já o tratamento de segunda linha poderá ser realizado com o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados e teriparatida. O tratamento de terceira linha com calcitonina está indicado para casos raros de osteonecrose de mandíbula e fratura atípica e em pacientes com contraindicação absoluta aos outros fármacos. Na seção de monitoramento, foi recomendada a realização de densitometria óssea, podendo ser repetida a cada 1 a 2 anos, além de radiografia de coluna lombar e dorsal em perfil e exames laboratoriais.

que devem ser repetidos a critério clínico. A representante da SAES parabenizou a forma como a densitometria óssea foi indicada no texto, recomendou a substituição do termo exercício físico por atividade física e pontuou que o tratamento medicamentoso não deve ser recomendado por linha terapêutica, mas de acordo com a indicação do medicamento. A representante da SCTIE questionou qual medicamento deve ser recomendado para pacientes que usam teriparatida por até dois anos e que não obtém resposta terapêutica. A representante do grupo elaborador informou que o uso da teriparatida é indicado por até dois anos e, quando o medicamento é interrompido, o paciente deve retornar ao uso dos bisfosfonatos orais. Apesar dos questionamentos do Plenário, a representante da SCTIE esclareceu que se optou por não excluir o pamidronato nesse momento para que os pacientes tenham uma opção de tratamento injetável, enquanto o acesso ao ácido zoledrônico não estiver totalmente implementado a fim de permitir a migração dos pacientes e não impedir o acesso do paciente à opção injetável, como ocorreu à época da atualização do PCDT de Doença de Paget. A representante da SCTIE informou que o pamidronato será excluído do PCDT após a implementação do ácido zoledrônico e a migração dos pacientes. O Plenário recomendou que todas as adequações necessárias sejam realizadas no texto, incluindo a exclusão da indicação do tratamento por linha de tratamento e que o PCDT seja encaminhado para consulta pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública.

**31 de agosto de 2022**

<b>NOME</b>	<b>INSTITUIÇÃO</b>
<i>Alceu José Peixoto Pimentel</i>	<i>CFM</i>
<i>Ana Cecilia de Sá Campello Faveret</i>	<i>ANS</i>
<i>Clariça Rodrigues Soares</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Clementina Corah Lucas Prado</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES</i>
<i>Eliana Maria Ribeiro Dourado</i>	<i>CONASS</i>
<i>Elton da Silva Chaves</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Ghislaine Maria de Oliveira Barros</i>	<i>SESAI</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS</i>

<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Luiz Carlos Medeiros de Paula</i>	<i>CNS</i>
<i>Marcus Vinicius Fernandes Dias</i>	<i>SE</i>
<i>Maria Cristina Sette de Lima</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Musa Denaise de Sousa Morais de Melo</i>	<i>SGTES</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro</i>	<i>SAPS</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES</i>

**01 de setembro de 2022**

<b><i>NOME</i></b>	<b><i>INSTITUIÇÃO</i></b>
<i>Carlos Eduardo Menezes de Rezende</i>	<i>ANS</i>
<i>Clariça Rodrigues Soares</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Clementina Corah Lucas Prado</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES</i>
<i>Eliana Maria Ribeiro Dourado</i>	<i>CONASS</i>
<i>Ghislaine Maria de Oliveira Barros</i>	<i>SESAI</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Luiz Carlos Medeiros de Paula</i>	<i>CNS</i>
<i>Marcus Vinicius Fernandes Dias</i>	<i>SE</i>
<i>Maria Inez Pordeus Gadelha</i>	<i>SAES</i>
<i>Musa Denaise de Sousa Morais de Melo</i>	<i>SGTES</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES</i>