

## Ata da 114<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec

**Membros do Plenário – 09 de novembro de 2022**

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

**Ausentes:** SAES, SESAI, SE e ANS

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107<sup>a</sup> Reunião Ordinária, em formato híbrido.

Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

**Assinatura da ata da 113<sup>a</sup> Ordinária da Conitec.**

**Apresentação das contribuições de consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.**

**Título do tema:** 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 7.508/2011

**Apreciação inicial do PCDT:** Os membros presentes à 112<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

Consulta Pública (CP) nº 63/2022, disponibilizada no período de 20 de setembro a 10 de outubro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 63/2022 por: Técnico do Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

Foram recebidas 86 (oitenta e seis) contribuições, sendo a maioria de pessoa física (N = 80, 93%), especialmente profissionais de saúde (N = 71, 89%). A maioria dos participantes foi do sexo feminino (N = 59, 69%), de cor branca (N = 74, 86%), de 25 a 59 anos de idade (N = 63, 81%) e proveniente da região sudeste do Brasil (N = 43, 50%). A maioria dos participantes (N

= 61, 71%) ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas, profissionais de trabalho, associação ou entidade de classe. Quanto às contribuições, foi sugerido um maior detalhamento da estratificação de risco de fratura em baixo, alto e muito alto risco na seção diagnóstico. A contribuição foi acatada e a classificação de risco de fratura foi detalhada, considerando: pacientes de baixo risco são aqueles sem diagnóstico de osteoporose ou fatores de risco adicionais e, portanto, não possuem necessidade de tratamento farmacológico; pacientes de moderado risco são pacientes que apesar de não possuírem diagnóstico de osteoporose, possuem osteopenia; pacientes de alto risco são os que possuem o diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por fragilidade óssea, desde que esta última não fosse recente (menos de 2 anos) e pacientes de muito alto risco são aqueles que possuem o diagnóstico de fratura recente (menor que 2 anos) ou ainda um risco iminente de fratura. Ainda em relação à classificação de risco, uma contribuição informou que, conforme descrito no texto, para o diagnóstico de osteoporose, apenas o FRAX de alto risco já seria suficiente, sem a necessidade de realização de densitometria associada. No entanto, a contribuição não foi acatada, visto que a avaliação de risco por meio da ferramenta FRAX considera os resultados da densitometria como um de seus critérios. Em relação ao tratamento farmacológico, foi solicitada a inclusão do denosumabe para tratamento de pacientes com osteoporose, mas a contribuição não foi acatada considerando que o denosumabe não está incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022 e Portaria SCTIE/MS nº 64, de 11 de julho de 2022. Foi solicitada a inclusão do romosozumabe para pacientes com osteoporose e alto risco de fraturas, mas a contribuição não foi acatada, considerando que o romosozumabe não recebeu recomendação final até a data da recomendação final do PCDT. Porém, esclareceu-se que, uma vez que a recomendação final da Conitec e a decisão da SCTIE fossem favoráveis à incorporação, o texto do PCDT seria revisto para contemplar a inclusão de romosozumabe. Foi solicitada a indicação de ácido zoledrônico pela refratariedade aos bisfosfonatos orais, sem que fosse restrito aos pacientes com alterações estruturais do esôfago. Esclareceu-se que a recomendação de incorporação de ácido zoledrônico considerou apenas indivíduos com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, por se tratar da população definida em reunião de escopo pelos especialistas e que o ácido zoledrônico foi incorporado para a mesma população avaliada. Acrescentou-se que, para ampliação de uso do medicamento para indivíduos com refratariedade aos bisfosfonatos orais, seria necessária uma nova avaliação, a qual poderia ser feita, a qualquer tempo, seguindo os trâmites preconizados na Lei nº

12.401, de 28 de abril de 2011. Após questionamento da representante da SCTIE, a especialista no tema respondeu que a estratificação de risco é baseada em vários critérios estabelecidos pelas sociedades brasileiras, americanas e europeias de osteoporose. O representante da Conselho Federal de Medicina questionou se o cálculo do FRAX pode ser realizado sem considerar o critério de densitometria óssea. A especialista respondeu que o instrumento FRAX apresenta a possibilidade de não usar o critério da densitometria em alguns casos, ressaltando que o FRAX é complementar à densitometria. Com a discussão, esclareceu-se que a densitometria é dispensável em alguns casos, como no diagnóstico de um paciente com fratura por baixo impacto, situação em que o paciente já é considerado osteoporótico. Nesse caso, a realização da densitometria não é necessária para o diagnóstico, mas apenas para o monitoramento do paciente. O representante da Anvisa questionou a frequência de monitoramento de fraturas por meio da densitometria, sendo esclarecido que, conforme descrito no PCDT, o exame da densitometria óssea deve realizado a cada um ou dois anos.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da osteoporose atualizado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 777/2022.

**Apresentação das contribuições de consulta pública ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes imunocomprometidos por uso de terapia imunossupressora, devido a doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos**

**Título do tema:** ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes imunocomprometidos por uso de terapia imunossupressora, devido a doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos.

**Tecnologia:** Teste de liberação de interferon-gama (IGRA).

**Indicação:** Detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes imunocomprometidos por uso de terapia imunossupressora, devido a doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos.

**Solicitação:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes na 110ª Reunião Ordinária, em 06 de julho de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável a ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos. Considerou-se a importância do IGRA como alternativa diagnóstica para o controle epidemiológico da tuberculose e para o auxílio na identificação e no prognóstico dos pacientes com maior risco de desenvolver a tuberculose ativa, além das questões organizacionais e logísticas que sugerem a necessidade de mais um teste diagnóstico para ILTB.

**Consulta Pública (CP) nº 64/2022:** Disponibilizada no período de 20/09/2022 a 10/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 64/2022:** realizada por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS). Além disso, uma técnica da SVS/MS, área demandante, também apresentou sobre a CP.

**ATA:** Inicialmente, a técnica do DGITS apresentou as contribuições de experiência ou opinião recebidas. Das 135, 6 foram de pessoa jurídica e 128 de pessoa física. A maioria se manifestou favoravelmente à ampliação de uso do teste IGRA. Os principais argumentos a favor foram: precisão do diagnóstico da tuberculose latente; tratamento adequado para determinados grupos de pacientes; uso com segurança de imunobiológicos e imunossupressores; acesso; vantagens em relação à prova tuberculínica; prevalência da tuberculose no Brasil; rastreio mais específico e sensível; comodidade; segurança; e resultado rápido. Já os pontos levantados nos comentários desfavoráveis foram: alto custo; e questões envolvendo a prova tuberculínica. Em seguida, o membro do NATS/INTO resgatou, brevemente, as informações discutidas na apreciação inicial do tema e reembrou a deliberação preliminar do Plenário da Conitec na ocasião. Quanto à CP em si, foram recebidas 168 contribuições, sendo 37 técnico-científicas e 131 sobre experiência ou opinião. Todas as 37 manifestações técnico-científicas se posicionaram favoravelmente à ampliação de uso do teste IGRA. Foram recebidas também contribuições de pessoas jurídicas relacionadas ao tema, como o Grupo de Estudos de Doenças Inflamatórias Intestinais Brasil (GEDIIB), as Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR), a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) e a Comissão de Infecção em

Transplante (COINT), que reafirmaram os benefícios clínicos do IGRA na população brasileira. Após a conclusão da apresentação das contribuições recebidas na CP, a técnica da SVS/MS complementou que ainda existe certa dificuldade na aquisição da prova tuberculínica por conta de questões envolvendo seu registro sanitário no Brasil, fazendo com que sua utilização seja um pouco mais complexa. Assim, a área técnica considera que a ampliação de uso do teste IGRA se faz ainda mais necessária para a população pleiteada, o que foi reforçado por uma representante da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Transplante de Órgãos, durante sua breve fala na reunião. Ao final, os membros do Plenário concordaram que a recomendação preliminar de ampliação de uso do teste IGRA deveria ser mantida, passando a ser final. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 778/2022

**Apresentação das contribuições de consulta pública sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o 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 da hepatite C crônica em pacientes com ou sem 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..

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário, presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica,

sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem inibidor de NS5A. Os membros consideraram a evidência científica suficiente e favorável à tecnologia, mostrou-se econômica, tanto na análise de custo-minimização, quanto no impacto orçamentário, e será mais uma opção de tratamento, junto com glecaprevir/pibrentasvir, gerando assim, concorrência de mercado e acesso.

**Consulta Pública (CP) nº 66/2022:** Disponibilizada no período de 23/09/2022 a 13/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 66/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

**ATA:** Houve a participação do diretor médico associado da empresa Gilead, o qual explanou sobre o medicamento, sobre os estudos POLARIS-1 e POLARIS-4, previamente apresentados na reunião de setembro. Complementou com uma análise integrada, com os dois estudos, e um estudo com dados de mundo real, contemplando participantes dos EUA, Alemanha, Itália e França. Neste estudo foram incluídos pacientes com HIV. Na sequência, a diretora de acesso ao mercado, da empresa Gilead, abordou a avaliação econômica, reiterou a proposta de preço apresentada na reunião de setembro e reapresentou as avaliações de impacto orçamentário. As técnicas do DGITS procederam à apresentação do retorno da CP. Para a análise qualitativa de dados foram consideradas 24 contribuições de experiência e opinião, das quais 100% dos participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação do medicamento. Para a análise quantitativa de dados, foram consideradas sete contribuições técnico-científicas, das quais 100% dos participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação do medicamento. Participaram quatro profissionais de saúde, a empresa fabricante, e uma organização social de saúde. Ao término da apresentação, foi dada a palavra para a gerente do programa nacional de hepatites virais do MS, que apresentou os dados atuais da população brasileira sob tratamento, bem como detalhou sobre os tratamentos atualmente disponíveis no SUS. O técnico da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do MS apresentou informações sobre os gastos do MS com os tratamentos de hepatite C entre os anos 2015 e 2018, bem como os impactos orçamentários após incorporação de velpatasvir+sofosbuvir, com taxa de infusão de 100%. Após as explanações, foi dada a palavra ao Plenário. O representante da Anvisa questionou se compensaria tratar os pacientes com associações pangênéticas, sem testagem ou testar e tratar os pacientes com genótipo 1,2 ou 3 com medicamento específico. A gerente do programa de hepatites virais explicou que o teste de genotipagem é caro, de modo que

oferecer os tratamentos pangenotípicos, sem a necessidade de testagem, gera uma economia, além de acelerar o acesso e simplificar o tratamento, e atender a meta mundial da OMS de eliminação da hepatite C. O suplente da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) endossou a fala da gerente. Não havendo outros questionamentos ou comentários adicionais, o registro de deliberação foi executado. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 779/2022.

**Apreciação inicial do sensor pré-calibrado para monitorização de pressão intravascular e minimamente invasiva do débito cardíaco, Flotrac® para cirurgias, maiores e de alto risco.**

**Título do tema:** Sensor pré-calibrado para monitorização de pressão intravascular e minimamente invasiva do débito cardíaco, Flotrac®, para cirurgias, maiores e de alto risco.

**Tecnologia:** Sensor pré-calibrado para monitorização hemodinâmica contínua do débito cardíaco e da pressão intravascular - sistema Flotrac®.

**Indicação:** Monitorização hemodinâmica minimamente invasiva do débito cardíaco contínuo e da pressão intravascular, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos maiores e de alto risco.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Edwards LifeSciences.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (Nats/INC).

**ATA:** O Nats iniciou a apresentação contextualizando o demandante, a motivação da demanda, caracterizou-se o produto em saúde, neste caso o sensor de monitorização hemodinâmica, incluindo as vantagens do seu uso, limitações e contraindicações. Seguiu-se contextualizado qual a tecnologia atualmente disponível no SUS, o cateter Swan Ganz (SG).

Logo, foi apresentada a pergunta de pesquisa que orientou a busca por evidências científicas, quando foi questionado o comparador selecionado pelo demandante, o cateter SG, mas por se tratar do único disponível para construção da pergunta, o grupo elaborador concordou, por fim, com a pergunta apresentada pelo demandante. A evidência selecionada foi representada por um único estudo aberto, avaliado com alto risco de viés e certeza da evidência de muito baixa qualidade, o que deveu também à imprecisão do estudo. O estudo de custo-minimização foi apresentado e criticado por não representar o cenário nacional, sendo o preço sugerido de 1,2 mil reais, o mesmo valor mediano das compras realizadas para o cateter SG. Foi demonstrado pelo colaborador que as compras do cateter, de maior valor, possuem variações de até 6 mil reais, o que poderia impactar na mediana considerada pelo demandante para propor valor de incorporação para o sensor FloTrac®. O INC, por exemplo, adquire o cateter SG por 350 reais. Considerações finais foram feitas sobre os valores de impacto orçamentário. Em seguida foi apresentado o Monitoramento do Horizonte Tecnológico, cujos termos técnicos, bases e critérios de inclusão e exclusão de pesquisa foram detalhados. Foram identificadas quatro tecnologias, sendo duas de metodologia invasiva e duas de metodologia minimamente invasiva. Em discussão dos membros do Plenário, foi questionado pelo representante do CFM em quais pacientes seriam utilizados o sensor e como havia sido feita a análise de elegibilidade dos pacientes. Foi esclarecido pelo colaborador do Nats que se identificou quais seriam os procedimentos de alto risco dentre todos os procedimentos realizados no SUS que necessitam do cateter SG, a partir desse dado foram selecionados os pacientes que seriam elegíveis para uso do sensor minimamente invasivo FloTrac. Na prática o representante do CFM entende que a utilização desse tipo sensor seria muito maior que aquela já disponível no SUS, mais invasiva, portanto, reflete sobre a onerosidade da adoção do sensor no Sistema. A seguir o representante do Conass reflete que é importante considerar a importância do conhecimento das medidas hemodinâmicas e no que isso agrega à clínica, para ele este conceito foi em parte esclarecido pela apresentação do grupo elaborador, no entanto entende que o comparador selecionado não fora validado corretamente. Nesse sentido, concorda sobre o risco de viés alto da análise apresentada. Reflete sobre a evidência não demonstrar que há eficácia clínica entre as tecnologias comparadas (sensor e SG). A respeito de qual o melhor valor a ser utilizado na análise econômica, os membros do Plenário concordaram que o valor informado na tabela SIGTAP seria o ideal, discordando dos valores utilizados que foram extraídos do Banco de Preços em Saúde. A análise do demandante, enviada em dossiê, foi considerada conservadora ao não considerar o custo da incorporação dos monitores que se acoplam ao sensor FloTrac.

Foi apurado que o monitor citado já se encontra listado na lista da Renem, onde cerca de 140 equipamentos já estão cadastrados para a configuração apresentada. Pelo que foi apresentado os membros do Plenário concordaram que não é possível verificar pela evidência apresentada a não inferioridade entre as tecnologias comparadas. Permaneceu a incerteza sobre a indicação clínica para o procedimento, se haveria a necessidade de realização do monitoramento hemodinâmico para os pacientes considerados elegíveis. Concordou-se que o impacto orçamentário seria o ponto crítico a ser considerado para uma recomendação preliminar. Não foram feitos mais questionamentos e todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes na 114<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do sensor pré-calibrado para monitorização de pressão intravascular e minimamente invasiva do débito cardíaco, Flotrac® para cirurgias, maiores e de alto risco.

**Apreciação inicial do procedimento de espectrometria de massas em tandem para a triagem neonatal em sangue seco, colhido em papel-filtro, para homocistinúria clássica.**

**Título do tema:** Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU).

**Tecnologia:** Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) em sangue seco, colhido em papel-filtro.

**Indicação:** Triagem neonatal de Homocistinúria Clássica (HCU).

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membros do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA).

**ATA:** O membro 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 estudos observacionais 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, caso aplicável à triagem e teste confirmatório para a homocistinúria clássica (HCU). 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 redução da mortalidade e as complicações de curto prazo para os pacientes nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação com o diagnóstico na fase sintomática. A razão de custo efetividade incremental foi apresentada como R\$ 142,39 por QALY. A seguir foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), sendo detalhada a estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão. Foram identificadas duas tecnologias, detalhadas de acordo com suas características de uso. Em discussão dos membros do Plenário, foi recordado que a tecnologia em análise havia sido realizada recentemente para triagem neonatal de MCADD, portanto, esta seria uma solicitação da Comissão para ampliação da triagem neonatal por meio do método de espectrometria de massas. O representante do Conselho Nacional de Saúde parabenizou a iniciativa que partiu da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde. Em resumo os membros concordaram que a proposta em análise da tecnologia apresenta resultados favoráveis para um número pequeno de crianças, com impacto orçamentário baixo e razão de custo-efetividade favorável sob o aspecto do limiar de custo-efetividade. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes na 114<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU).

**Apreciação inicial do *point-of-care* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos.**

**Título do tema:** *Point-of-care testing* de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos.

**Tecnologia:** *point-of-care* de hemoglobina glicada (HbA1c).

**Indicação:** diagnóstico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

**ATA:** O NATS explanou sobre as informações contidas no relatório submetido pelo demandante, apresentou as evidências científicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. Na análise crítica das evidências científicas foram considerados 15 estudos. A certeza da evidência foi considerada moderada tanto para o desfecho utilidade, quanto para o desfecho validade. Na avaliação econômica a RCEI foi de R\$ 778.181,11 para o controle glicêmico e R\$ 259.393,70 para o desfecho “satisfação do paciente”. Uma das limitações apontada na avaliação econômica foi a ausência do custo de aquisição do aparelho para realização do teste. No impacto orçamentário, calculou-se valor incremental de R\$ 73.546.720,00 no primeiro ano de incorporação e de R\$ 749.811.611,95 ao longo de cinco anos de incorporação. Não foi localizada recomendação de incorporação nas agências da Austrália, Escócia e Inglaterra. A agência do Canadá publicou orientações sobre o uso, mas não a incorporação. Após a apresentação do MHT, foi dada a palavra aos membros do Plenário. Representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) manifestou que não compreendeu a vantagem do teste no cenário atual e que poderia ocorrer dificuldade de acesso ao teste. O representante do CFM explanou sobre os benefícios associados ao teste: comodidade para realização, ao reduzir o custo e o tempo do paciente para deslocamento e assim, melhorar a adesão, o que poderia impactar no desfecho clínico. Porém, complementou que nos estudos apresentados, o impacto no controle glicêmico foi pequeno. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) explicou como funciona o serviço atualmente, para realização dos testes nestes pacientes, os quais funcionam de forma centralizada. Manifestou seu voto desfavorável à incorporação. Representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) explicou que há sim uma dificuldade na realização do teste para verificação da hemoglobina glicada, que somente 20% dos pacientes realizam, e dessa forma o teste poderia aumentar o acesso. Representante da Anvisa questionou sobre a incongruência entre a população dos estudos e população alvo. O técnico do NATS explicou que não ficou claro a representatividade da população informada no dossiê e que o grupo ampliou o valor para obter os valores do impacto orçamentário apresentados ao Plenário. A representante da SCTIE questionou se o aparelho seria fornecido em comodato, porém o

técnico informou que não constava no dossiê essa informação, inclusive não foi incluído nos cálculos o custo do aparelho. O técnico também apontou incongruência no preço para realização do teste, e que esse valor também foi desconsiderado nos cálculos. Representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) também mencionou que não percebe um benefício populacional no controle glicêmico a partir de um resultado. Manifestou seu voto desfavorável à incorporação. Representante do Conselho Nacional de Saúde manifestou que, apesar de possibilitar a capilarização do exame na rede de saúde, o custo é muito elevado, e também votou desfavorável à incorporação. O impacto orçamentário elevado foi o motivo para os membros do Plenário votarem pela recomendação desfavorável à incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do Point-of-care testing de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos.

**Apreciação inicial da dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto risco de desenvolver doença cardiovascular ou com doença cardiovascular estabelecida e idade entre 40 e 64 anos.**

**Título do tema:** Ampliação do uso da dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

**Tecnologia:** Dapagliflozina.

**Indicação:** Tratamento do DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

**Solicitação:** Ampliação de uso de tecnologia.

**Demandante:** AstraZeneca do Brasil Ltda..

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

**ATA:** A consultora do DGITS apresentou breve contextualização sobre a demanda, a condição clínica e o tratamento atualmente recomendado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Diabete Melito Tipo 2 e outras diretrizes de tratamento. Apontou algumas limitações referentes à pergunta PICO considerada pelo demandante e nas estratégias de busca. A partir da nova seleção de evidências, realizada pela consultora do DGITS, foram apresentados os resultados dos estudos e das meta-análises e comentada a qualidade da evidência. Destacou-se o benefício da dapagliflozina para redução de hemoglobina glicada (HbA1c), pressão arterial sistólica, peso corporal, progressão de doença renal crônica e hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade cardiovascular. Comentou-se que para desfechos de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade por todas as causas, bem como hipoglicemias e infecções de trato urinário não foi observada diferença entre os grupos. Ademais, maior proporção de pacientes que utilizou dapagliflozina apresentou infecção genital e descontinuou o tratamento por eventos adversos; e maior proporção de pacientes no grupo placebo teve eventos adversos graves. Antes de apresentar as análises econômicas, a consultora esclareceu que o demandante optou por atualizar os modelos de análise de custo-efetividade e impacto orçamentário considerados em análise posterior (2020). Posteriormente, apresentou-se o modelo de custo-efetividade e as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para as taxas de desconto consideradas. A uma taxa de desconto de 3,5%, a RCEI foi de R\$ 4.674,15/ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho; e de R\$ 17.818,38/QALY ganho a uma taxa de desconto de 5%. A análise de impacto orçamentário em cinco anos estimada foi de cerca de R\$ 462.160.721,79 considerando-se uma taxa de difusão de 40% a 90%. Todas as agências de avaliação de tecnologias em saúde apresentaram recomendações favoráveis à dapagliflozina; no monitoramento do horizonte tecnológico, apresentado por consultora da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde, foram detectadas oito tecnologias de diferentes classes para tratamento do DM2 em pacientes que não atingiram controle adequado da glicemia apesar do tratamento. Representante da Coordenação de Monitoramento de Avaliação de Tecnologias em Saúde apresentou dados de um ano da incorporação da dapagliflozina para o primeiro grupo. Posteriormente, paciente de Curitiba com DM2 e fatores de risco para DCV apresentou sua experiência com dapagliflozina, com redução de pressão arterial, peso corporal e HbA1c. Ressalta-se, entretanto, que apesar de quase dois anos de tratamento, a meta terapêutica para HbA1c não foi atingida. Antes de iniciar a discussão, diretora da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) esclareceu que a dapagliflozina já foi avaliada em três momentos: para tratamento de DM2, em avaliação em

2020 que incorporou a dapagliflozina para pacientes com DCV estabelecida e idade maior ou igual a 65 anos; e para insuficiência cardíaca e doença renal crônica, sendo incorporada para ambas as indicações. Membro do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) questionou a não utilização da insulina como comparador, considerando que a intenção é inserir a dapagliflozina como uma etapa antes da utilização da insulina. A consultora do Dgits refere que o demandante não justificou a escolha pelos desfechos, mas que foi apresentado que o controle glicêmico é envolve a associação de diferentes medicamentos, podendo resultar em hipoglicemia, sendo o risco ainda maior com insulina. Referiu ainda que não foram identificados estudos que compararam dapagliflozina a insulina na população de pacientes com fatores de risco para DCV ou DCV estabelecida. Outro ponto discutido por outro representante do Conass foi quanto à custo-efetividade apresentada e os desfechos em saúde considerados, uma vez que não é possível afirmar a superioridade da dapagliflozina para outros desfechos além de melhora de DM2. A consultora do Dgits reforça que a evidência demonstra superioridade da dapagliflozina em relação ao tratamento padrão para melhora de hemoglobina glicada, fatores de risco para DCV, redução de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte vascular e redução de progressão de doença renal. Membros do Plenário discutiram a respeito da eficácia da dapagliflozina e ausência de comparação com outros medicamentos ativos no contexto considerado. Especialista endocrinologista presente refere que os estudos com os inibidores de co-transportadores de sódio-glicose tipo 2 são de não inferioridade e que, por determinação da agência regulatória americana, estudos com medicamentos antidiabéticos deveriam mostrar segurança cardiovascular. Em um estudo com outro medicamento da classe, observou-se que poderia haver benefício cardiovascular, o que resultou em investigação mais aprofundada para pacientes com esse perfil. Refere ainda que no estudo com dapagliflozina os pacientes apresentavam menor risco cardiovascular quando comparado com outros medicamentos da mesma classe, o que provavelmente justifica o fato de não terem sido observados resultados positivos para a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores e reforça mais uma vez o tipo de estudo utilizado para avaliar os efeitos do medicamento. Complementa ainda que concorda com a opinião do representante do Conass de que não é possível afirmar que o uso da dapagliflozina tem benefício sobre tratar DM2 de outra maneira. Representante do Conselho Nacional De Secretarias Municipais de Saúde questionou sobre a ocorrência de Síndrome de Fournier e se há alguma relação estabelecida com o uso do medicamento, uma vez que esta complicação também pode ocorrer em pacientes com DM, independentemente do tratamento. A consultora do Dgits esclareceu que esta foi uma reação notificada no período de pós-

comercialização e que não foram identificados estudos que investigassem a relação entre sua ocorrência e a utilização da dapagliflozina. Também foi discutido a respeito da patente do medicamento, válida até maio de 2023, tendo sido identificado que já existem genéricos e similares disponíveis, o que pode resultar em menor custo de aquisição. Representante do Conselho Nacional de Saúde refere que considera a comparação apresentada pelo demandante como adequada e que os benefícios estão claros quando se trata de prevenção de desfechos renais e cardíacos. Alguns membros do Plenário referiram que seria interessante que a empresa demandante apresentasse esclarecimentos quanto aos pontos discutidos.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, por maioria simples deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação do uso ao SUS da dapagliflozina para pacientes com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64.

#### **Apresentação das contribuições de consulta pública da alteração da insulina análoga de ação prolongada para tratamento de diabetes mellitus tipo I.**

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

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

**Indicação:** Diabetes mellitus tipo I.

**Solicitação:** Alteração.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de agosto de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento.

**Consulta Pública (CP) nº 59/2022:** Disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 59/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

**ATA:** O técnico contextualizou a demanda antes da consulta pública e passou a mostrar os resultados da mesma, ao todo foram recebidas 1530 respostas de finalidade técnico-científico e 448 respostas de experiência ou opinião. Das contribuições técnico-científicas, 486 eram contribuições apenas afirmativas sem opinião complementar e 1043 eram desprovidas de teor científico, 98% eram favoráveis para a manutenção de incorporação, sendo 73% pessoas do sexo feminino, 51% com faixa etária entre 25 e 39 anos e 66% se autodeclaravam de cor ou etnia branca. Sobre as contribuições destacou-se a da sociedade brasileira de diabetes, da empresa SANOFI e da Coalizão Vozes do Advocacy, todos reforçando a importância de se manter a incorporação dos análogos de ação prolongada, com a perspectiva de igualdade do custo de tratamento, não tendo sido acrescentado nenhuma nova evidência além das apresentadas nos relatórios. As contribuições sobre experiência ou opinião, apresentaram 98% de concordância sobre a manutenção das insulinas. Destas 107 opiniões não continham informações complementares, 77% eram do sexo feminino, 47% entre 25 e 39 anos e 70% se autodeclaravam brancos. Ao reportar e sintetizar as opiniões, ficaram mais evidentes as falas de melhoria no controle da glicemia e comodidade para uso dos análogos de ação prolongada. Assim as contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de à manutenção das insulinas análogas de ação prolongada com condicionante de custo de tratamento foram em sua maioria favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação. O representante do CFM (conselho federal de medicina) questionou o fato do fator comodidade não ter sido descrito na nuvem de palavras como principal, ao passo que lhe foi respondido da importância de outros fatores, de igual maneira a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), reforçou o fato da insulina já ter sido anteriormente aprovada, da mesma ser a de ação prolongada e não ultraprolongada que inclusive possui genéricos e biossimilares. O representante do Conselho Nacional de saúde (CNS) aborda a questão enquanto portador de diabetes comparando as insulinas de ação prolongada com a convencional, destacando a melhora. Em sua opinião torna-se um retrocesso retirar os análogos de ação prolongada, ainda reforça a necessidade de avançar ainda mais nas tecnologias, de maneira que o maior fragilizado são os municípios que em eventuais ações judiciais são aqueles que respondem pelo fato. Novamente o representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionou se haveriam benefícios evidentes diante do custo e

do impacto orçamentário, fato que foi respondido o fato de já ter sido incorporado e que a discussão vigente era a pertinência de incorporação ou não com condicionante de preço ou custo de tratamento. Dessa maneira o consultor fez um comparativo mostrando redução do relatório de 2019 para o relatório atual. Assim os membros concordaram em sua maioria pela manutenção, ou seja, a não alteração da recomendação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não alteração da recomendação de incorporação das insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes melitus tipo 1, mantidos os termos da portaria SCTIE/MS nº19 de 27 de março de 2019. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 780/2022.

**Apreciação inicial da alfagalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.**

**Título do tema:** Apreciação inicial da alfagalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.

**Tecnologia:** Alfagalsidase frasco-ampola contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável.

**Indicação:** indicado para a terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Takeda Pharma.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

**ATA:** A reunião iniciou-se com o membro contextualizando a doença de Fabry o qual é uma doença rara e que apresenta como um grave problema de saúde pública, e está associada à morbidade e mortalidade importantes, com impacto significativo na qualidade de vida com dados que mostram o paciente não tratado com expectativa de vida reduzida em até 20 anos. O consultor posteriormente descreveu a pergunta PICO e relata que a maioria dos estudos realizou a comparação entre o alfagalsidase e a terapia padrão. Ao final, foram incluídas sete publicações sendo quatro revisões sistemáticas (uma com metanálise) e três estudos observacionais. O tratamento precoce foi associado a melhores resultados renais e cardíacos,

em comparação com o início tardio do tratamento. A alfabagalsidase apresentou resultados clinicamente significativos, como redução do nível de dor neuropática, melhora na qualidade de vida, função cardíaca e função renal, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3. A qualidade das evidências para tais desfechos foi classificada como moderada a baixa, por meio da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Para o modelo econômico um modelo de Markov foi construído comparando o tratamento com alfabagalsidase com tratamento de suporte. Utilizando um único dado de sobrevida e de QALY internacional, o custo incremental do uso de alfabagalsidase foi de R\$ 4.346.010, traduzidos em uma efetividade incremental de 24,40 QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 178.095/QALY. Foram utilizados dados de estudos únicos e internacionais. Para o cálculo do impacto orçamentário foram observados o cenário epidemiológico, com análise de difusão lenta e rápida, sendo o impacto incremental estimado do tratamento com alfabagalsidase quando comparado ao tratamento de suporte variou de R\$ 212 milhões, para o cenário de difusão lenta, a R\$ 583 milhões para o cenário de difusão rápida em cinco anos. Não houveram dados de agências internacionais. Em conclusão não foram claras as vantagens econômicas do alfabagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Após, técnica do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) apresenta o MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) o qual foi detectada uma tecnologia potencial para compor o esquema terapêutico do tratamento de pacientes com sete anos de idade ou mais com Doença de Fabry de fenótipo clássico. A betagalsidase, que apesar de ser uma terapia que está disponível no mercado há um tempo, apenas em 2020 foi incluída a indicação clínica para pacientes acima de oito anos de idade, pelas agências Anvisa e EMA. Em 2021 o FDA incluiu pacientes acima de dois anos de idade, na indicação em bula. Para a perspectiva do paciente, técnica do DGITS informa que foi aberta uma chamada com 38 inscritos. O paciente relata que não tem nenhum vínculo com nenhuma empresa e que é portador da doença de Fabry, a paciente relata sua trajetória de vida até descobrir ser portador da doença e avaliou que depois de 2 anos utilizando a alfabagalsidase, percebeu melhorias substanciais, chegando a levar uma vida normal. Ao ser questionado sobre a aplicação do medicamento, o mesmo apresentou ser acompanhado pela Takeda, relatou sobre ter apresentado evento adverso em duas ocasiões e finalizou dizendo que teve melhora na qualidade de vida. O representante do Conselho Nacional de saúde (CNS) questionou o quantitativo de doentes no país, no qual o consultor referenciou o relatório com 442 pessoas. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em

Saúde (SCTIE), questionou o acesso do paciente ao tratamento, no qual respondeu ter sido por uma ONG e posteriormente na via judicial. Finda participação do paciente, a representante da SCTIE afirmou a demanda ter sido apresentada anteriormente e abordou sobre o fato do medicamento não ter sido avaliado por agências de avaliação uma vez que o mesmo é antigo e alguns países possuem programas específicos para doenças raras e por isso não possuem avaliações. O representante do Conselho Nacional de saúde (CNS) questionou sobre o quantitativo de ações judiciais, e a relação de preços, no qual o consultor respondeu que utilizando os dados de compra de compras públicas, ao todo 18.500 frascos adquiridos que representa o tratamento de 170 pessoas em média. A representante da SCITIE ainda questionou quais eram as principais modificações frente a demanda negada de 2020, no qual o consultor apresentou a diferença no dado de QALY junto com o dado de sobrevida, gerando um valor de custo efetividade incremental (ICER) menor que na demanda anterior. O representante do Conselho Nacional de saúde (CNS), abordou sobre a necessidade de ampliar o conjunto de informações para embasar melhor a decisão, sendo respondido que o desfecho aconteceria após consulta pública. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM), abordou sobre a questão dos limiares e a relação nas doenças raras, no qual foi respondido que as doenças ultrarraras ainda estão em discussão. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) volta a reforçar a necessidade de se melhorar o dado de QALY uma vez que é de uma fonte antiga e internacional, assim o consultor respondeu que seria a maior incerteza do estudo gerando distorção nos resultados, ao se comparar com a demanda de 2020, apesar do demandante utilizar dados do mesmo artigo, retirou resultados diferentes por questões de interpretação metodológica. A sugestão da representante da SCITIE foi a recomendação desfavorável para a consulta pública com intuito de aguardar melhores evidências pelo demandante. Ainda na mesma discussão o representante do CFM solicitou a inclusão de maiores informações sobre incorporação em outros países, assim como o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) questionou a incerteza do dado de QALY sendo imediatamente corroborado com o representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES). Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da alfabigosidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

Membros do Plenário – 10 de novembro de 2022

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

Ausentes: SAES e SESAI

**Apresentação das contribuições de consulta pública do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME)**

**Título do tema:** onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME).

**Tecnologia:** onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®).

**Indicação:** tratamento de atrofia muscular espinhal (AME).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Novartis Biociências S.A..

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 10<sup>a</sup> reunião extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME, na indicação proposta. Como justificativa, o Plenário observou uma incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento. Também foram apontadas preocupações quanto a segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Sobre os relatos recentes de duas mortes (Rússia e Cazaquistão) de pacientes em uso desta terapia genética, que exige uso de corticoides de longo prazo, também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoides. Acerca dos aspectos econômicos, foram relatadas incertezas na análise de custo-efetividade que, além de apresentar incertezas metodológicas em seus pressupostos, como o extenso horizonte temporal muito distante do observado nos estudos, esbarra na ausência de um limiar para doenças ultrarraras, o que limita uma avaliação do custo-efetividade adequada (sem uma comparação entre as alternativas já existentes com uma fronteira de eficiência, por exemplo). O impacto orçamentário também possui incertezas quanto a quantidade de pacientes iniciando o

tratamento com o osanemnogeno abeparvoveque (30%), valor que foi considerado baixo, de acordo com o depoimento de experiência do médico especialista. Somado a esses pontos, a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi considerada insuficiente.

**Consulta Pública (CP) nº58/2022:** Disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 58/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

**ATA:** A reunião foi iniciada com a participação da empresa demandante da tecnologia que incluiu a participação de uma representante de acesso ao mercado da Novartis e um médico neurologista convidado. Na sua fala foram apresentados resultados de estudos de eficácia (97% de sobrevida global) e melhora ou ganho de marcos motores (82,2% dos pacientes atingindo 40 pontos ou mais na escala motora CHOP-INTEND). A função bulbar (ex.: capacidade de deglutição), foi citada como uma melhora importante e endereçada como uma necessidade médica ainda não atendida pelo SUS. Foi apresentado relato de caso de uma paciente com AME tipo I, cuja função bulbar foi significativa melhorada após o tratamento com a terapia gênica, iniciada à época em que a paciente tinha um ano e três meses de idade. Foram relatados dados de experiência clínica da terapia no Brasil, cuja coorte de 33 pacientes resultaram em sobrevida de 96,9% (33/32), sendo 18 meses a idade média ao tempo da aplicação. Após a terapia 21,2% (7/33) dos pacientes permaneceram em ventilação contínua permanente. Foi observado um ganho médio de 25,5 pontos na escala motora CHOP-INTEND ao final de 12 meses de acompanhamento desta coorte, sendo que 42,9% se sentaram sem suporte e 19% ficaram de pé com apoio. Apenas três pacientes foram capazes de andar ao final do acompanhamento. Segundo o relato nenhum paciente da coorte brasileira apresentou alteração da função hepática e mantiveram os níveis de transaminases similares aos basais na semana oito de acompanhamento. Em seguida, uma proposta de valor foi apresentada pela representante de acesso ao mercado da Novartis. A proposta de acordo de compartilhamento de risco (ACR) foi justificada por promover soluções em conjunto relacionadas à: necessidades médicas não atendidas, vantagem posológica em dose única da terapia e facilidade de acesso por meio de acordo de compartilhamento de risco. A nova proposta apresentada endereça principais variáveis clínicas relacionadas a desfechos de função motora e parcelamento por volumes máximos de tratamentos. A seguir o colaborador do Nats-UERJ questiona se a proposta da empresa engloba pacientes pré-sintomáticos, pois

evidências para estes grupos de pacientes não haviam sido incluídas na proposta de submissão da terapia gênica. A empresa respondeu esclarecendo que a proposta de incorporação inclui todos os pacientes que cumprem os critérios clínicos detalhados em bula. O médico convidado pelo DGITS questiona ao médico convidado pela empresa qual a razão de alguns pacientes da coorte brasileira que já faziam uso de nusinersena migrarem para o uso da terapia gênica e se aconteceu o inverso quantos pacientes permaneceram fazendo uso do nusinersena após a dose única da terapia gênica. Em resposta, o médico esclareceu que nesta coorte de 33 pacientes, cerca de 87% faziam uso de nusinersena prévio e após a aplicação da terapia gênica alguns destes pacientes continuaram com a terapia com nusinersena, a pedido da família. A gerente de acesso ao mercado acredita que essas ações são resultantes da não existência de um protocolo de tratamento da doença baseada no uso principalmente de terapia gênica. O médico convidado concorda que o uso concomitante das terapias não resulta, com base em evidências científicas, em melhora motora. O representante da Anvisa pergunta se a sobrevida global dos pacientes foi impactada pelo uso de nusinersena após a terapia gênica e sobre a microangiopatia, questiona qual seria a porcentagem notificada em relação ao uso do onasemnogeno abeparvoveque. Em resposta, a empresa informou que sobre o impacto na sobrevida global não tinha a resposta de imediato, mas que poderia verificar e retornar com os esclarecimentos. Sobre a microangiopatia trombótica o médico convidado informou que se trata de evento raro e em dados não publicados foram reportados aproximadamente três ou quatro pacientes com o quadro. O representante da ANS questiona sobre necessidades não atendidas, qual seria a sua definição e sobre o efeito duradouro dos pacientes, qual seria a faixa etária de uso para que este efeito fosse efetivo, sobre o ACR até que ponto a Novartis consideraria o desfecho adicional como de fato importante para o acordo ser efetivo e, por último, se o registro da terapia gênica na Anvisa seria definitivo. Em resposta, o médico convidado da empresa esclareceu que a faixa etária dos pacientes para maior evidência de dados publicados seria em pacientes abaixo de seis meses de vida. A outra representante acrescentou que para o ACR a Novartis entende que os desfechos de função motora seriam um bom indicador para acompanhamento e mensuração do benefício clínico após a infusão do tratamento. O representante do CNS questiona sobre a relação dos três óbitos reportados, sendo um no Brasil, com a terapia gênica. Em complemento a presidente da Comissão acrescenta ao questionamento qual o número total de óbitos reportados no país, isso porque fora encaminhado na semana anterior para conhecimento da Conitec, pela AGU, ofício relatando um óbito de paciente residente do Rio Grande do Sul, tratado com onasemnogeno

abeparvoveque. Em consulta ao VigiMed foram identificadas 22 notificações entre 2018 e 2022 de pacientes com AME, poucas graves. O médico convidado da Novartis informou que poderia informar óbitos de sua casuística, um deles resultado de sepse de origem abdominal bacteriana. Para ele, os óbitos podem estar relacionados ao uso contínuo de corticoide, recomendado por bula da terapia gênica, para regulação dos níveis de transaminases hepáticas. Sobre os dados do VigiMed a Novartis acredita que os dados de eventos adversos graves reportados podem não ser relacionados a terapia porque o seu registro regulatório foi concedido apenas em agosto de 2020. Sobre os óbitos a representante da Novartis informou que solicitaria à equipe responsável dados sobre o reporte de óbitos, pois os dados não seriam de conhecimento dela para os devidos esclarecimentos da Comissão. Em intervenção de representante do Conass, ele reflete que entende a terapia gênica como uma intervenção benéfica e a questão a ser discutida pelos membros seria do no âmbito do custo-efetividade, sendo a proposta de ACR confundidora, pois não haveria risco desta terapia não ser benéfica. O Conass entende que o dado de 800 mil/QALY corresponde a um horizonte maior que 5 anos, portanto, o ganho em saúde a médio-longo prazo é importante para os pacientes, no entanto, questiona como seria o custo-efetividade imediata para o paciente. A empresa não responde ao critério questionado, mas acrescenta que no longo prazo de 10 e 25 anos o benefício da tecnologia pode ser observada e corresponde ao modelo apresentado na análise da evidência econômica feita pela empresa. Informa ainda que para um horizonte de 25 anos, o onsemnogeno abeparvoveque apresentou 5,03 QALYs contra 2,75 QALYs de nusinersena e 5,8 QALYs contra 2,47 de risdiplam. Em seguida, Conass questiona ao especialista da empresa a probabilidade de um paciente com AME viver até os 25 anos, ao passo em que o médico responde que a história natural da doença seria de dois anos de vida e que se vive um novo momento, onde as evidências apontam que o tratamento cada vez mais precoce resulte em uma expectativa de vida progressivamente crescente, sendo grande a chance de os pacientes chegarem aos 25 anos de vida. Acrescenta-se questionamento do Conass que não foi respondido pela empresa sobre, em hipótese deles se colocarem na posição de decisores do SUS como eles lidariam com o dilema da questão. Para ele, o que fora apresentado pela empresa não resolve o dilema que o Plenário tem para endereçar uma recomendação em saúde. A seguir a presidente da Comissão questiona à Novartis, no que tange à elaboração do custo-efetividade, como foi endereçado o cenário de mundo real observado em que cerca de 40% dos pacientes passam a utilizar o nusinersena após a aplicação única de onasemnogeno abeparvoveque, também se questionou quais seriam as necessidades não atendidas pelas terapias disponíveis no SUS. Ambos os questionamentos não foram respondidos

satisfatoriamente pela empresa. O médico convidado pela Novartis acrescenta, de acordo com a sua experiência que a função bulbar, principalmente aquela relacionada à disfagia seria uma das necessidades não atendidas a ser destacada, pois se trata de uma complicaçāo grave para os pacientes. Para o médico, o trabalho com as famílias e com os pacientes resulta em trabalhar a ideia de que não existe cura para a AME, tampouco a terapia gênica garante a cura, sendo a cura um conceito endereçado pela sociedade, não pelas evidências clínicas e pela própria terapia. Em seguida, representante da SCTIE questiona à empresa justificativas para os pontos divergentes do ACR proposto pelo Ministério da Saúde, uma vez que foi endereçado um parcelamento em cinco anos (corroborando com o tempo de seguimento dos pacientes tratados em estudos com a tecnologia) e a proposta da empresa consiste em parcelamento de três vezes, o que corresponde a dois anos após a administração da terapia gênica. Foi acrescentada questão, pela presidente da Comissão, qual seria o risco a longo prazo para o uso da tecnologia, por se tratar de uma terapia de dose única e como os problemas de segurança seriam acompanhados. Sobre o aspecto de segurança a empresa lembrou que há dados publicados de acompanhamento de cinco anos (estudo START), mas não esclarece os demais questionamentos. Em esclarecimento à questão de qual seria a razão de custo-efetividade incremental (ICER) da terapia em 10 e 25 anos, o colaborador do Nats-UERJ acrescentou que as razões observadas seriam maiores que aquela de 800 mil reais/QALY observada no cenário com horizonte lifetime. Sobre as necessidades médicas não atendidas, adicionais de utilidade de benefícios bulbares foram consideradas na análise econômica apresentada pela empresa, portanto, o ICER já considera custos relacionados a estes benefícios adicionais. O representante da SVS acrescenta comentário concordando com o posicionamento do Conass, no que se refere ao custo a questão central da discussão da Comissão, entretanto, para ele não haveria como manifestar uma deliberação sem muito bem discutido esse assunto econômico. O representante do CFM comenta que eventualmente são utilizadas análises técnicas da Conitec para decisões judiciais, com isso, concorda com a discussão entre outros membros que a judicialização para este tipo de terapia e doença rara resultam em disponibilização do tratamento ao paciente, pois não se discute o benefício clínico neste tipo de processo, mas apenas o custo. Os membros concordam que há multiplicação de esforços para confecção de Notas Técnicas de desfechos clínicos que resultam em decisões praticamente unâimes do judiciário em favor do paciente. Dentre outras questões a participação da empresa foi finalizada sem o esclarecimento de outras questões levantadas pela Comissão, a saber: qual a razão para o cenário observado em que pacientes tratados com nusinersen migram para a terapia gênica com onasemnogene

abeparvoveque e, além disso, quantos pacientes continuariam fazendo uso de nusinersena após administração primária de onasemnogeno abeparvoveque; qual o impacto na sobrevida global (de 97%) resultante da migração do paciente entre as terapias nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque; qual o quantitativo de óbitos de pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque registrados no Brasil e esclarecer se estão relacionados ao uso da terapia gênica; e esclarecer como foi calculado o número de pacientes que seriam beneficiados com a incorporação da tecnologia e a motivação do número que foi apresentado em Reunião ser considerado confidencial. Em outro momento seguiu-se a apresentação das contribuições de consulta pública de experiência e opinião, quando foi adotada estratégia de análise qualitativa. Foi detalhada a metodologia adotada para análise das contribuições e uso do software NVivo. Foram recebidas 1.235 contribuições, sendo 1.165 provenientes de pessoas físicas e 70 de pessoas jurídicas. A maioria (99%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, de não incorporação da terapia gênica ao SUS. Os argumentos predominantes favoráveis ao uso da tecnologia versaram sobre a qualidade de vida, mas esbarraram nos aspectos negativos de alto custo e garantia de acesso. Diferentes relatos de experiências de familiares de pacientes com AME tratados com a terapia foram apresentados, com destaque para a melhora motora. Experiência com outros medicamentos, como nusinersena e risdiplam também foram citadas. Em seguida colabora do Nats-UERJ iniciou a apresentação das contribuições 53 técnico-científicas recebidas, sendo 16 de pessoas físicas, três de pessoa jurídica e 34 classificadas como participações em branco. Majoritariamente as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Foi informado que houve inclusão de uma nova evidência de um estudo recém-publicado SPR1NT, de fase III, multicêntrico e no máximo duas ou três cópias do gene SMN2, cuja análise inclui coorte de 14 pacientes de idade média de 20 dias na administração da terapia, não sintomáticos, onde a sobrevida global foi de 100% e livre de ventilação permanente. Dentre as questões mais citadas nas contribuições no que tange à evidência clínica, foi evidenciada a magnitude do efeito, perfil de eficácia e melhora de escalas motoras. A precocidade da infusão da terapia também foi referenciada em muitas contribuições. A evidência direta manteve avaliação de certeza de evidência baixa, ainda que acrescentando este estudo, que amplia a indicação de uso da terapia, mas permanece incertezas em relação ao benefício a longo prazo do tratamento. Outra evidência considerada nova recebida por contribuição, trata-se de um levantamento da INAME, não publicada, de uma população de 1509 pacientes, onde 34% (n = 511) são pacientes AME tipo I e 119 pacientes fizeram uso da terapia gênica. Também foram recebidas contribuições sobre a avaliação econômica, que versaram sobre os custos altos da

terapia, quando há outras tecnologias disponíveis no SUS. Sobre o impacto orçamentário as contribuições comentaram sobre a quantidade reduzida de pacientes a serem tratados e sobre o alto ônus ao orçamento. Dentre outras contribuições, foram encaminhadas novas análises de custo-efetividade pela empresa demandante, baseado no contexto da análise da terapia gênica nos Estados Unidos da América, o que não foi considerado adequado porque os resultados não seriam transponíveis em países com sistemas de saúde tão diferentes no que concerne ao financiamento e organização da rede. Os resultados apresentados com uma taxa de desconto menor que 5%, ou seja de 1,5% demonstram um ICER em torno de 230,9 milhões de reais por QALY. O demandante justificou o uso dessa taxa de desconto, praticada pela agência de ATS inglesa, o NICE. Em resumo foram apresentadas evidências que corroboram a importância do diagnóstico e tratamento precoce. A seguir uma representante da SCTIE apresentou a proposta de acordo de acesso gerenciado para o onasemnogeno abeparvoveque, enviado pela Novartis. O objetivo do acordo foi reduzir as incertezas associadas a eficácia e segurança do medicamento, especialmente em longo prazo e no contexto de vida real, visando o acesso oportuno pelos pacientes. A proposta do DGITS/SCTIE/MS em reuniões com a empresa teve como pacientes elegíveis ao medicamento “pacientes com AME 5q tipo I, com diagnóstico genético confirmado, com até seis meses de idade, sem terapia prévia específica para a doença”, diferente do proposto pela empresa e mantida após contribuição na CP para “pacientes abaixo de dois anos de idade, com ou sem terapia prévia específica para a doença, que tenha AME”. A proposta de pagamento do DGITS/SCTIE/MS em cinco parcelas manteve-se diferente da proposta da empresa, em três parcelas. Em termos de acompanhamento o MS propôs um comitê multiprofissional de acompanhamento aos pacientes, a Novartis manteve a proposta em acordo. Baseado em um estudo realizado na Alemanha, após a CP, o diferindo de propostas anteriores foi identificado um teto com o volume máximo de 250 tratamentos e o fornecimento de 40 tratamentos adicionais sem custo ao MS, caso o limite de 250 tratamentos fosse ultrapassado no período determinado. Foi questionado, pelo representante do Conass se a definição do GRADE para eficácia seria comparativa ao nusinersena, o que foi confirmado pelo Nats-UERJ. Também foi solicitado esclarecimento sobre a idade média ao início do tratamento com as duas drogas, comparativamente, sendo citado como três meses para a coorte de onasemnogeno abeparvoveque e seis meses para nusinersena. Foi questionado se o prognóstico dos pacientes seria melhor com a aplicação precoce da tecnologia e qual seria a relação prognóstica para o tratamento dos pacientes com qualquer uma das terapias disponíveis. Para o representante do Conass há um viés que não pode ser verificada relacionada a

pacientes que não foram tratados, ou seja, a não possibilidade de haver um grupo controle nos estudos deve ser considerada na comparabilidade dos resultados observados com a história natural da doença. A prova de superioridade da tecnologia em relação aos seus comparadores seria um fator importante a ser considerado. A representante da SCTIE concorda com a reflexão, mas relembra que se trata de uma doença rara e que, portanto, dificulta a pesquisa clínica considerando um grupo de pacientes não tratados. Por sua vez, estudos *head-to-head*, de comparação direta, entre as tecnologias também não estariam disponíveis pois o tempo de regulação de cada uma destas tecnologias não são compatíveis. Os membros do Plenário concordaram que o baixo nível da evidência no caso de uma doença rara não significa que há uma doença ruim, mas que há necessidade de mais estudos e acompanhamento de pacientes. O representante da Secretaria-Executiva se manifestou declarando desconforto em deliberar acerca de uma recomendação considerando as informações não providenciadas pela empresa. Sobre a estimativa do impacto orçamentário, o representante da Anvisa questiona sobre o número proposto no ACR da empresa. Em esclarecimento, o colaborador do Nats-UERJ informou que foram estimados entre 125 e 160 pacientes por ano elegíveis à terapia gênica, além disso, considerariam pacientes que poderiam migrar de outros tratamentos, como o nusinersena e risdiplam. Enfim, a maioria dos membros do Plenário concordaram em solicitar informações adicionais sobre as dúvidas não esclarecidas durante a discussão, para encaminhamento de uma deliberação final da Conitec. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade solicitar informações adicionais à empresa Novartis, fabricante e demandante da solicitação de avaliação de incorporação ao SUS da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque, indicada para o tratamento de AME. A recomendação final da Comissão foi adiada para a próxima reunião.

#### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q Tipos I E II**

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

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

**Origem da demanda:** Incorporação do risdiplam para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II.

**Apresentação inicial do PCDT: apresentado por pesquisador do Centro Colaborador do SUS**

**Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde CCATES/UFMG.**

**Consulta Pública (CP) nº 57/2022, disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022**

**Apresentação das contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 57/2022  
por: pesquisador do Grupo Elaborador do CCATES/UFMG.**

Ata: O pesquisador do CCATES iniciou a apresentação contextualizando o processo de atualização do Protocolo da Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q Tipos I e II, Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 15 - 22/10/2019, proveniente da incorporação do risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo 1, conforme Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022, bem como para o tratamento da AME tipo 2, conforme Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022. O pesquisador declarou que Grupo elaborador do PCDT não tem conflitos de interesse com a matéria. O retorno da Consulta Pública (CP), realizada no período de 13 de setembro a 03 de outubro de 2022, resultou no total de 187 (cento e oitenta e sete) contribuições, sendo provenientes de profissionais de saúde (47%), familiar, amigo ou cuidador de paciente (52%), interessados no tema (19%), pacientes (7%), organizações civis (7%) e empresa (1,6%). As contribuições avaliaram o PCDT atualizado como muito bom (37%); bom (12%); regular (13%); ruim (13%) e muito ruim (25%). Foram apresentadas 133 evidências clínicas, as quais, em sua maioria, já haviam sido avaliadas pela Conitec. As novas evidências enviadas foram avaliadas e algumas inseridas no PCDT. Das 187 contribuições, 85 (45%) não sugeriram qualquer alteração ou proposta de avaliação no PCDT e 44 (43%) sugeriram que o direito de escolha entre as opções terapêuticas fosse de autonomia médica. Além destas, foram recebidas sugestões de fabricantes e pessoas físicas quanto a incorporação de outros medicamentos para AME ainda não avaliados pela Conitec. As principais contribuições recebidas foram sobre solicitação da preservação da autonomia médica na escolha do medicamento para iniciar o tratamento; ampliação do número de cópias do gene SMN2 nos critérios de inclusão; inclusão do teste do pezinho e tratamento de pacientes pré-sintomáticos no PCDT. Também houve contribuições sobre incluir um procedimento de reconstituição do risdiplam no SUS, o qual foge ao escopo do PCDT. Outras contribuições solicitaram versar sobre o cuidado ampliado com suporte nutricional, fonoaudiólogo, fisioterapêutico e médico especializado no PCDT; tornar mais compreensível os critérios de interrupção e troca de tratamento em relação a regressão nas escalas de mobilidade; e reduzir o tempo de avaliação para a mudança entre os medicamentos - as quais

foram incluídas ou parcialmente incluídas no PCDT. A representante do Departamento de Gestão e Incorporações de Tecnologias em Saúde (DGITS) destacou os principais pontos solicitados na CP: não preconizar o risdiplam como primeira linha para pacientes maiores de 2 meses, excluir o histórico familiar em pacientes pré-sintomáticos, ampliar o número de cópias do gene SMN2 e incluir a reconstituição do risdiplam por meio de procedimento de manipulação no SUS – as quais não foram acatadas pelo Grupo Elaborador. O especialista pontuou que embora tenha-se a impressão de que o medicamento administrado por via oral (risdiplam) seja mais prático para o paciente, a necessidade de reconstituição e armazenamento sob refrigeração pode tornar complexo o transporte do produto para pacientes que residem distante dos hospitais. Também destacou que os centros de referência já possuem experiência com a administração via intratecal e que há pacientes que acham mais prático fazer esse tratamento (ir ao hospital 3 vezes ao ano) do que utilizar um medicamento de administração via oral todos os dias. Destacou que, caso não seja por uma questão relevante de custo que interfira na priorização, é a favorável que a escolha pelo medicamento fique à critério do médico e familiares. Ainda pontuou que deveria já estar no PCDT a liberação do uso risdiplam para pacientes abaixo de 2 meses. Sobre o histórico familiar, o especialista informou que concorda com a manutenção da abordagem dada no PCDT ao paciente pré-sintomático com histórico familiar. A representante do DGITS questionou o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sobre a avaliação do medicamento risdiplam para pacientes abaixo de dois meses e destacou a importância do Protocolo sair o mais atualizado possível. A representante do DGITS solicitou manifestação do Plenário sobre a questão da linha de tratamento e também solicitou a opinião do especialista acerca do aumento do número de cópias solicitado na CP. O especialista se colocou a favor de manter o número de cópias do gene SMN2 conforme já consta no Protocolo e destacou que não deveria ser valorizado a questão do número de cópias para pacientes sintomáticos, uma vez que o que determina o tipo de AME é o quadro clínico dos pacientes. A representante do DGITS e o pesquisador do Grupo Elaborador destacaram que as incorporações dos medicamentos levaram em consideração pacientes com até três de cópias do gene SMN2 e que deveria manter o número de cópias já determinado no PCDT. Em relação a definição da linha de tratamento, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) apontou que entende que o principal argumento é dar a opção de escolha ao profissional médico junto ao paciente e não o de dificuldade de logística, e se colocou a favor de que a escolha pelo tratamento seja realizada pelo profissional médico junto com a família, desde que não haja grande impacto.

orçamentário. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), a representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e o representante da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) se manifestaram concordando em deixar a opção de escolha do medicamento pelo médico em conjunto com a família. O representante da Agência de Nacional de Saúde (ANS) também manifestou favoravelmente a escolha da linha de tratamento ser pelo médico em conjunto com a família e questionou sobre o local de manipulação do medicamento, se seria farmácia hospitalar. Os pesquisadores do Grupo Elaborador esclareceram que, de acordo com a Anvisa, o procedimento de reconstituição do medicamento pode ser realizado em qualquer estabelecimento que tenha registro de farmácia, seguindo as boas práticas farmacêuticas, não sendo necessário que seja realizado exclusivamente em farmácia hospitalar. A regra definida em bula está relacionada ao medicamento ser teratogênico e que isso poderia trazer risco ao manipulador do produto. Após muitos apontamentos e discussões ficou estabelecido deixar a escolha pelo medicamento a ser iniciado a critério do médico e familiares, bem como manter o que já está estabelecido no Protocolo sobre o histórico familiar e que, se até a publicação do PCDT houver a recomendação da Anvisa de que o risdiplam possa ser utilizado por pacientes menores de dois meses, que essa informação fosse também incluída no Protocolo. Foi retomada a discussão sobre o número de cópias, e o especialista apontou sobre alguns casos (raros) de pacientes sintomáticos com AME tipo II, que apresentam até 4 cópias do gene SMN2, não sendo incluídos no PCDT vigente. Assim, sugeriu que o primeiro critério de inclusão no PCDT deveria ser o quadro clínico, independentemente do número de cópias. O pesquisador do Grupo Elaborador esclareceu que foi postergado a entrada dos pacientes no PCDT desde haja somente o relatório médico indicando a idade de início dos sintomas e que a sugestão dada, na prática, torna a detecção genética e o número de cópias apenas orientativo para o diagnóstico. Em ampla discussão foi apontado que por se tratar de pacientes sintomáticos para AME tipo I ou II, o número de cópias de SMN2 não deveria impactar na inclusão dos pacientes ao tratamento. No entanto, ao ampliar o número de cópias ou não os considerar no diagnóstico tornaria o PCDT abrangente e susceptível a inclusão de pacientes com outros tipos de AME. Por fim, estabeleceu-se que seria mantido o número de cópias já previstos no PCDT. Realizadas as alterações no documento foi recomendado a aprovação da atualização do PCDT. Todos membros declararam não possuir conflitos de interesse com o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q Tipos I E II. Foi assinado o registro de deliberação nº 781/2022.

**Apreciação inicial da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.**

**Título do tema:** Patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

**Tecnologia:** Patisirana.

**Indicação:** Pacientes adultos diagnosticados com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Specialty Pharma Goiás Ltda..

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

**ATA:** Membro do CCATES abordou os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da ATTRh, uma doença rara caracterizada pela deposição extracelular de transtirretina na forma de fibrilas amiloïdes em vários locais do corpo, como sistema nervoso, coração e fígado. Os estágios da ATTRh estão relacionados com a gravidade dos sintomas. O estágio 1 é considerado leve, com alguns distúrbios sensitivos ou dificuldade de deambulação, e o 2 é considerado intermediário, no qual os pacientes necessitam de bengala ou muleta para deambulação devido a deterioração neuropática. No SUS, o tratamento farmacológico disponível é o tafamidis meglumina para os pacientes no estágio 1 da ATTRh e não submetidos ao transplante hepático. O preço proposto pelo demandante para incorporação do frasco de 10 mg de patisirana é de R\$ 39.420,13 para compra local e de R\$ 31.457,81 para importação direta, gerando um custo anual de tratamento superior a R\$ 1,0 milhão por paciente, independente da forma de aquisição. Nas evidências clínicas oriundas de 13 estudos, o patisirana reduziu a progressão neuropática da doença; melhorou a qualidade de

vida dos indivíduos; apresentou redução de NT-proBNP, que se relaciona diretamente com a redução de eventos cardíacos em pessoas com ATTRh, e melhorou o estado nutricional dos pacientes, com qualidade da evidência de moderada a alta, além de ser bem tolerado, tendo a maioria dos eventos adversos classificados como leves e moderados, com qualidade da evidência de baixa a alta. Nem todos os estudos separou os participantes de acordo com o estágio de gravidade da ATTRh. Um dos estudos identificou que não houve efeito significativo nos pacientes com genótipo que mais acomete o brasileiro. Não foram apresentados dados de sobrevida geral e o tempo de seguimento dos estudos não foi compatível com a história natural da doença. Na avaliação econômica apresentada pelo demandante, a razão de custo-utilidade incremental do patisirana comparado com os melhores cuidados de suporte foi de R\$ 1.293.260 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), em caso de compra local, e de R\$ 1.017.540 por QALY, em caso de importação direta. A utilidade 1,0 aplicada no modelo nos estágios 0, 1 e 2 que necessitam de uma bengala ou uma muleta no grupo patisirana e a utilidade negativa aplicada para estágios de moderado a grave no braço melhores cuidados de suporte foram consideradas improváveis. Desta forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do patisirana comparado com os melhores cuidados de suporte foi de R\$ 10.616.543 por ano de vida ganho (AVG), em caso de compra local, e de R\$ 8.353.122 por AVG, em caso de importação direta. Na análise de impacto orçamentário, diante da estimativa epidemiológica de 249 pacientes no primeiro ano a 257 no quinto ano, a incorporação da patisirana apresentou incremento de aproximadamente R\$ 603,0 milhões em cinco anos, no cenário de compra local, e de aproximadamente R\$ 474,0 milhões em cinco anos, no cenário de importação direta. Nas agências de avaliação de tecnologias em saúde, o NICE recomendou a incorporação do patisirana, mesmo relatando incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo e a RCEI elevados; o SMC recomendou a incorporação do patisirana, a partir das evidências de melhora na qualidade de vida dos pacientes, e o CADTH recomendou a incorporação do patisirana para indivíduos sem sintomas de cardiomiopatia grave e não submetidos a transplante de fígado, mediante redução de preço. No monitoramento do horizonte tecnológico apresentado pelo DGITS, foram detectadas duas tecnologias, eplontersena e vutrisirana, ambas sem registro na Anvisa. No monitoramento de uso do tafamidis, foi informado que a sua incorporação ocorreu em janeiro de 2018 e que o primeiro registro de dispensação ocorreu em outubro de 2019. O preço proposto para incorporação foi de R\$ 569,27 e o preço de compra foi de R\$ 547,89. Foi estimado 91 pacientes no primeiro ano e foi observado 223. Assim, o impacto orçamentário foi de R\$ 18.649.275,00 para R\$ 24.873.658,00. No segundo ano, o número de pacientes estimado foi

de 229 e o observado foi de 322, porém o impacto orçamentário estimado foi de R\$ 46.930.822,61 e o observado foi de R\$ 41.595.260,00, provavelmente devido a inclusão dos pacientes ao longo do ano. Na perspectiva do paciente, o representante informou que foi diagnosticado há cerca de cinco anos no estágio 2, com acometimento neurológico e perda muscular, exigindo acompanhamento multidisciplinar e vários exames ao longo do tempo. O irmão do representante também fora diagnosticado na mesma época já no estágio 3, mas, devido a demora e a tratamentos equivocados, faleceu neste ano de 2022. Informou que, dos seis irmãos, três foram diagnosticados com amiloidose. Ao apresentar muito cansaço e fraqueza nas pernas, precisou utilizar o tafamidis, que melhorou a sua caminhada após quatro meses de uso. Todavia, continuava a sentir cansaço, onde foi prescrito o uso de órtese associado ao tafamidis. Em busca de resultados mais promissores, a médica lhe indicou o patisirana, que contribuiu para melhora na caminhada e abandono da órtese após três meses de uso. Atualmente, após um ano e três meses de infusão do patisirana e sem apresentar eventos adversos, o equilíbrio e a caminhada continuam evoluindo satisfatoriamente e os problemas intestinais são menos frequentes, proporcionando melhora na qualidade de vida dele e dos familiares. Salientou que não usa bengala em sua casa, mas quando precisa sair prefere utilizá-la, e que se aposentou, devido às limitações que a condição lhe impôs. Por fim, destacou que utilizou o tafamidis por meio do SUS e que o patisirana está sendo fornecido por meio da judicialização. Na sequência, o Plenário da Conitec considerou questões como: (i) o tempo que se leva até o diagnóstico da ATTRh, principalmente devido ao desconhecimento e à condição rara da doença; (ii) a ausência de significância estatística na mutação brasileira pode estar relacionado com o número de pacientes avaliados no estudo; (iii) a magnitude do efeito em relação aos valores encontrados nas escalas que avaliam a atividade da doença; (iv) a interrupção da progressão da doença já poderia ser considerada como benefício; (v) as incertezas geradas no modelo econômico com a aplicação da utilidade perfeita no grupo patisirana e da utilidade negativa no grupo comparador e (vi) o custo anual do tratamento com o patisirana e o consequente impacto orçamentário com a sua possível incorporação. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana; as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo e a elevada razão de custo-utilidade. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com

amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

**Apreciação inicial do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.**

O item será pautado na próxima reunião da Conitec.

**Apresentação das contribuições de consulta pública do letermovir para a profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus em adultos receptores (R+) de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênico e soropositivos ao CMV.**

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

**Tecnologia:** Letermovir.

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

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** MSD Farmacêutica LTDA.

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

**Consulta Pública (CP) nº 60/2022:** Disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 60/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde

(DGITS/MS) e do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES).

**ATA:** O representante da empresa demandante destacou que o ganciclovir reduz a infecção causada por CMV (ICS-CMV), mas com aumento na toxicidade medular, o que contribuiu para a sua utilização como terapia preemptiva após a confirmação da replicação do CMV no sangue do paciente, que precede a doença por CMV. Ressaltou que a reativação do CMV também aumenta o risco de morte do paciente e está relacionado com a patogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e que o letermovir previne a replicação do CMV no sangue, reduzindo ICS-CMV, doença por CMV e DECH, sem evidência efeitos indesejáveis no órgão transplantado. Salientou que letermovir reduz morte por todas as causas em até seis meses, sendo que as mortes após este tempo não estão relacionadas com infecções, mas com a recaída da leucemia, e que as principais sociedades médicas nacionais e internacionais de hematologia e transplante de medula óssea recomendam o uso do letermovir. Foi informado que onze agências de avaliação de tecnologias internacionais recomendaram o letermovir em pleito similar à demanda atual; que o número de pacientes receptores de TCTH alogênico no Brasil é inferior àquele estimado na análise de impacto orçamentário (AIO) proposto, devido aos atendimentos no setor privado; que a infecção pós-TCTH impacta consideravelmente no custo total do transplante e que o custo com a infecção oportunista incluído na avaliação econômica (AE) apresentada não considerou as contrapartidas estaduais e municipais. Enfatizou a nova AE proposta na CP, que considerou alguns apontamentos levantados durante a apreciação do tema, como a revisão de probabilidades utilizadas, a reestruturação parcial do modelo e a nova proposta de preço para o letermovir. Mantendo o uso das utilidades oriundas de um estudo internacional, os novos resultados foram de R\$ 183.912 por ano de vida ganho (AVG) e R\$ 176.945 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Argumentou que os pontos que mais levaram à grande diferença entre os resultados da AE proposta pela empresa comparada a AE elaborada pelo grupo avaliador são: a opção pelo horizonte temporal de expectativa de vida em detrimento ao de um ano; a desconsideração dos valores de utilidade devido a sua origem e que o tempo de 65 dias de uso do letermovir é com base nas melhores evidências disponíveis, ao passo que o uso de 100 dias é o limite proposto pela bula do medicamento. A colaboradora do DGITS informou que foram recebidas 21 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião, sendo que uma foi excluída por se tratar de um teste realizado pela equipe, e que todas as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec. O direito à saúde, a relevância da profilaxia, a qualidade de vida do paciente, a redução do risco de perda do transplante e a

redução de hospitalizações se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. A ausência de reativação viral e doença por CMV, a profilaxia, a redução de infecção pós-transplante e o acesso foram considerados os pontos positivos na experiência com letermovir. Como ponto negativo, foi considerado o acesso. Na experiência com outras tecnologias, a eficácia do tratamento se destacou como ponto positivo. Os efeitos adversos se destacaram como pontos negativos. Ganciclovir, foscarnet e valganciclovir foram os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. A colaboradora do CCATES informou que foram recebidas 59 contribuições por meio do formulário técnico científico e que 58 discordaram da recomendação preliminar. Com relação às evidências clínicas, as contribuições destacaram a eficácia, a efetividade e a segurança do letermovir. As publicações sugeridas já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta. Em sua contribuição, o demandante enfatizou o benefício de letermovir no que tange à DECH, à ICS-CMV e à mortalidade. Todavia, foi reforçado pelo CCATES a ausência de benefícios quanto ao DECH e a restrição de benefícios a alguns subgrupos quanto a mortalidade. Com relação a AE, a empresa demandante contrapôs a análise crítica acerca do horizonte temporal proposto, da ausência dos parâmetros de um estudo de extensão e da utilização de valores de utilidade oriundas de uma população com características distintas da que está sendo proposta em seu modelo. Além disso, uma nova proposta de preço foi apresentada para o letermovir de 240 mg, caixa com 28 comprimidos, no valor de R\$ 25.751,81, sem isenção de impostos. Não houve proposta para a apresentação de 480 mg. Diante do novo preço proposto e mantendo o horizonte temporal de um ano, a taxa de mortalidade por grupo de baixo ou alto risco de reativação do CMV, a ausência de utilidades e o tempo 65 dias de uso do letermovir, uma vez que os 100 dias fora utilizado durante a apreciação inicial na análise de sensibilidade, o novo resultado apresentado pelo CCATES foi de R\$ 973.629,01 por AVG. Na AIO, considerando algumas observações destacadas na AE, em cinco anos, os novos resultados foram de aproximadamente R\$ 90,0 milhões, com difusão gradativa, e R\$ 249,0 milhões, com difusão acelerada. Na sequência, o Plenário da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) o custo da profilaxia com o letermovir, considerando a nova proposta de preço; (ii) o impacto nos resultados da AE quando se considera os custos de tratamento no primeiro ano e a efetividade ao longo de cinco anos e (iii) a manutenção de valores elevados nos resultados da nova AE e do novo impacto orçamentário com uma possível incorporação do letermovir. Considerou-se que não houve elementos que pudessem alterar a recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do letermovir para profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos soropositivos para CMV (R+) receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alógênico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 782/2022

**Apresentação das contribuições de consulta pública do crizotinibe para tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ALK+.**

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

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

**Indicação:** Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda..

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de agosto de 2022, recomendaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com parecer desfavorável à incorporação do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. A recomendação foi justificada pela reduzida qualidade da evidência apresentada, com alto risco de viés pela falta de cegamento e altas taxas de crossover entre os grupos intervenção (crizotinibe) e comparador (quimioterapia). Os estudos demonstraram benefício modesto para o desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) e não foi verificada diferença para sobrevida global entre crizotinibe e quimioterapia para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+.

**Consulta Pública (CP) nº61/2022:** Disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 61/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/MS) e Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Fiocruz – Rio de Janeiro (Nats/Fiocruz-Rio).

**ATA:** Inicialmente a empresa demandante iniciou sua participação com apresentação de sua contribuição encaminhada em Consulta Pública. Foi feita uma breve contextualização da doença, dos aspectos clínicos relacionados ao câncer de pulmão não pequenas células, sua incidência e mortalidade. Foram apresentados cenários para doença de acordo com diretrizes de sociedades médicas de oncologia, que recomendam o uso de crizotinibe. Também foram apresentados dados de sobrevida, eficácia e segurança relacionados a uso de crizotinibe e quimioterapia. Foi reportado risco de insuficiência cardíaca, para edema pulmonar, redução de fração de ejeção, insuficiência ventricular esquerda e insuficiência cardíaca propriamente dita. O risco de morte foi na ordem de quase 66%. Aprofundando em relação aos desfechos de sobrevida livre de progressão, o desfecho que pode substituir a sobrevida global foi a sobrevida livre de progressão. Este último foi amplamente aceito pelas agências de ATS internacionais, como a americana FDA. Esclareceu-se que a inclusão do óbito como evento de interesse para o cálculo da sobrevida livre de progressão é importante no contexto do câncer, porque o crescimento tumoral documentado ou não, geralmente precede o óbito. Este tópico não havia sido considerado no relatório inicial da Conitec. O benefício em termos de sobrevida global pode ter sido reduzido justamente pelo crossover no braço controle, sendo comprovado pelo ajuste que resultou em um *Hazard Ratio* de 0,346 (IC 95%; 0,081 a 0,718). Para o risco de viés, foi apresentado crítica para o cegamento utilizado pelo grupo elaborador, pois no entendimento deles, o protocolo publicado na plataforma de ensaios clínicos não possui tal viés, pois os desfechos foram mensurados por avaliadores independentes. Também foi feita uma revisão rápida da pergunta de pesquisa e apresentação de nova evidência do ensaio clínico para os desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Sobre os aspectos econômicos, a empresa enfatiza o desconto de 81% sobre o preço de fábrica (18% ICMS). Para a apresentação de dados de efetividade de mundo real, manteve-se os resultados do cenário principal e foram atualizados os dados de sobrevida a partir da evidência apresentada. Para a análise de impacto orçamentário incremental não foram apresentados novos dados, sendo mantido o impacto na ordem de 50 milhões de reais em 5 anos. A seguir, uma técnica do DGITS apresentou a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião. Foi apresentada a metodologia abordada para apresentação e análise dessas contribuições, que somaram 29 no total, sendo 18 de profissionais de saúde,

quatro de familiar, amigo ou cuidador de paciente, três interessados no tema e um paciente. Dentre elas, 28 participantes mostraram ser favoráveis à incorporação do medicamento, portanto, discordando da recomendação preliminar da Conitec. Em seguida foi apresentada por colaboradora do Nats/Fiocruz-Rio a análise das contribuições técnico-científicas recebidas. Foram apresentadas as justificativas para a recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação de crizotinibe ao SUS. Um resumo das evidências que subsidiaram a recomendação preliminar foi apresentado, incluindo as evidências econômicas. Foram recebidas 32 contribuições pelo formulário técnico-científico, sendo que 30 discordaram da recomendação preliminar. Os trechos de contribuições destacadas versaram sobre o aumento da sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta ao tratamento e aumento da qualidade de vida dos pacientes, além da importância da disponibilização da tecnologia no âmbito do SUS. No total, foram apresentados 5 documentos anexados à contribuição encaminhada pelo demandante da tecnologia durante a CP. A empresa discordou da recomendação preliminar e questionou ainda a não apresentação de resultados clínicos e benefícios do medicamento alectinibe. Uma vez esclarecido que o medicamento não foi descrito no relatório de recomendação na sessão de monitoramento do Horizonte tecnológico devido à metodologia aplicada à sua elaboração, justificou-se o questionamento. O demandante também discordou do rebaixamento da qualidade de evidência devido à falta de cegamento e as altas taxas de crossover entre os grupos dos estudos clínicos. Tais evidências mostravam benefício modesto em favor do medicamento, sem ganhos de sobrevida global de acordo com a avaliação do Nats. O demandante também discordou risco para eventos adversos cardiovasculares indicado na análise crítica da evidência. Em seguida foram apresentadas as justificativas pelo grupo elaborador para o rebaixamento do nível de evidência relacionado ao risco de viés e fez-se esclarecimentos sobre o desvio da intervenção e o crossover dos grupos. Foi informado que independentemente de a possibilidade destes fatores terem sido previstos no protocolo do ensaio clínico, são motivos para resultar em vieses para o estudo. Dentre as demais contribuições também foi recebida uma nova avaliação econômica enviada pelo demandante com uma ampliação das análises de sensibilidade. As variações da razão de custo-efetividade incremental também foram reapresentadas em termos de ano de vida ajustado ganhos (QALY). Também foi refeito o cálculo do impacto considerando a desoneração de impostos, isto porque o demandante informou durante a CP que esta desoneração havia sido solicitada. Em outro momento foi questionado pelo plenário se o grupo elaborador acredita que a evidência apresentada pela empresa demandante poderia diminuir as incertezas em relação

ao ganho de sobrevida que foram observados nos estudos inicialmente incorporados no relatório. O grupo respondeu que aparentemente sim, isto porque novos estudos de mundo real foram adicionados durante a CP. Em discussão dos membros do Plenário o representante da Anvisa faz um comentário sobre as evidências e concorda com as colocações feitas, acreditando que foram bastante pertinentes as ponderações já que o câncer de pulmão é bastante agressivo e tem um prognóstico ruim. O representante também acredita que os estudos de vida real pelo tempo de uso do medicamento poderiam contribuir com alguma nova evidência ou minimizar o impacto possível de incertezas que a comissão tinha, dentre outros aspectos apresentados na apreciação inicial. Em momento final de discussão, os membros do Plenário consideraram para deliberação de recomendação favorável à incorporação da tecnologia (crizotinibe) no SUS, as seguintes informações acrescentadas pelas contribuições recebidas em Consulta Pública: o recálculo da avaliação econômica feito pela empresa demandante, onde a desoneração de impostos considerada no novo cenário resulta na redução em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 66.804,42 para R\$ 81.612,63 por QALY (anos de vida ganhos ajustados por qualidade – do inglês *quality-adjusted life-years*); também foi ponderado que em ambos os valores estariam dentro do limiar de custo-efetividade de 120 mil reais, para doenças raras; concordaram que não haveria mais a incerteza em relação à sobrevida global da doença, afinal a nova evidência apresentada pela demandante durante a CP poderia diminuir essa incerteza em relação ao ganho de sobrevida. É importante ressaltar que essa evidência adicional é representada por cinco estudos de coorte retrospectiva para respaldar os dados apresentados anteriormente no relatório inicial, realizou uma meta-análise com os dados de três coortes para sobrevida livre de progressão e outra com um estudo para sobrevida global. Não foram feitas objeções por todos os membros presentes do Plenário da Conitec. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS para tratamento em primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado, ALK+. Foi assinado o registro de liberação nº 783/2022.

09 de novembro de 2022

<i>NOME</i>	<i>INSTITUIÇÃO</i>
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS/MS</i>
<i>Heber Dobis Bernarde</i>	<i>CONASS</i>
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	<i>CFM</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Luiz Carlos Medeiros de Paula</i>	<i>CNS</i>
<i>Maria Cristina Sette de Lima</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro</i>	<i>SAPS/MS</i>
<i>Priscila Gebrim Louly</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE/MS</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES/MS</i>

10 de novembro de 2022

<i>NOME</i>	<i>INSTITUIÇÃO</i>
<i>Ana Cecilia de Sá Campello Faveret</i>	<i>ANS</i>

<i>Carlos Eduardo Menezes de Rezende</i>	ANS
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	ANVISA
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	SVS/MS
<i>Heber Dobis Bernarde</i>	CONASS
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	CFM
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	CONASS
<i>Luiz Carlos Medeiros de Paula</i>	CNS
<i>Marcus Vinicius Fernandes Dias</i>	SE/MS
<i>Maria Cristina Sette de Lima</i>	CONASEMS
<i>Musa Denaise de Sousa Morais de Melo</i>	SGTES/MS
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	CNS
<i>Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro</i>	SAPS/MS
<i>Priscila Gebrim Louly</i>	SCTIE/MS
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	SCTIE/MS
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	SGTES/MS