

## Ata da 11ª Reunião Extraordinária da Conitec

### Membros do Plenário – 11 de novembro de 2022

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

Ausentes: CONASEMS, SAES, SESAI e SE

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

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

### **Informações adicionais da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro.**

**Título do tema:** Carboximaltose férrica para tratamento intravenoso da anemia por deficiência de ferro

**Tecnologia:** Carboximaltose férrica IV (CMF).

**Indicação:** Adultos com anemia por Deficiência de Ferro (ADF)

**Solicitação:** Incorporação

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

**Apresentação:** Grupo colaborador Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital Alemão Osvaldo Cruz (HAOC)

**ATA:** Colaborador do NATS iniciou a apresentação contextualizando a motivação da demanda, referente as informações adicionais solicitadas sobre a incorporação da carboximaltose férrica (CMF), relata que na última apresentação os membros do plenário solicitaram a presença de um especialista para esclarecimentos sobre o tema, ajuste do custo de infusão na avaliação econômica e a estimativa do impacto orçamentário. Após, caracterizou a condição clínica e a pergunta de pesquisa que orientou a busca por evidências científicas, esclarece sobre as principais diferenças entre a carboximaltose férrica e o sacarato de hidróxido de ferro, o qual foi o comparador utilizado e as vantagens referente ao uso da carboximaltose. Sobre o especialista, NATS esclarece que por motivo de agenda, o especialista não conseguiu participar da reunião, e ressalta que tentará novamente no retorno de consulta pública. Sobre o custo de infusão NATS esclarece que o preço do procedimento pela tabela Sigtap (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) é baixo e que não reflete a realidade, o que pode elevar o custo de tratamento, entretanto NATS esclarece, que esse procedimento é comumente utilizado em outros relatórios da Conitec. Após a realização dos ajustes, o tratamento apresentou valores proporcionais e semelhantes, entretanto a carboximaltose

apresenta um custo um pouco maior. Para o impacto orçamentário, considerou a mesma população da apresentação inicial para a população geral e foi considerado 2 cenários alternativos, mulheres adultas e em idade fértil e outro cenário somente em mulheres registradas como gestantes, entretanto relata uma limitação na retirada dos dados, visto que esses são obtidos de um questionário disponível e acredita que esses dados podem estar subestimados. Representante da SCTIE (Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos) relata que na reunião anterior, o grupo de gestantes apresentou maior eficácia, o plenário ficou em dúvida sobre o valor de infusão que foi apresentado como R\$ 0,64 centavos e se seria necessária internação para a infusão da CMF e que o custo de R\$ 90,00 apresentado é referente ao custo do acompanhamento, que inclui consulta do paciente e dosagem de ferritina. NATS esclarece que confirmou a informação com especialista e para uso da CMF não é necessária internação, é um procedimento feito em ambulatório. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) relata que o uso de CMF pode prolongar ou retardar uma internação, mesmo que, para infusão não necessite de internação, há uma relação com outros custos os quais são intangíveis, como por exemplo para um paciente hospitalizados, que pode gerar uma alta com antecedência. NATS relata que para a realização do relatório não foi considerada a perspectiva do hospital, foi considerada a incorporação para uso ambulatorial e que essa população internada não era foco da pergunta elencada pelos especialistas. Técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) vinculada a Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) esclarece que o PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) para deficiência de ferro preconiza que o sacarato seja utilizado em âmbito hospitalar. NATS esclarece que o protocolo está em processo de atualização e a recomendação dos especialistas é que a CMF seja realizada em ambulatório. SCTIE relata que a evidência apresenta uma maior eficácia na população de gestantes. Conselho Nacional de Saúde (CNS) acredita que não há diferença entre os valores e que há comodidade de aplicação da CMF para todos os grupos que necessitam do uso. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) questiona qual o custo caso amplie a utilização da CMF para a população geral, NATS esclarece que para a população geral há um impacto de milhões. Representante da SCTIE ressalta que o relatório deixou dúvida referente a população incluída, representante do CPCDT esclarece que a CMF é indicada para pacientes que não podem usar os sais orais de ferro ou que necessitam de reposição de ferro rápida e em grande volume. Após discussão foi aberta para votação, todos os participantes declararam não possuir conflito de interesse com o tema e por unanimidade todos votaram favorável a incorporação de CMF para toda a população em acordo

com o PCDT para deficiência de ferro. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação final:** Os membros do plenário, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS de carboximaltose férica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro para toda a população em acordo com o PCDT para deficiência de ferro.

**Apreciação inicial da losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.**

**Título do tema:** Losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia

**Tecnologia:** Losartana + hidroclorotiazida (LOS/HCTZ; associação fixa)

**Indicação:** Adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia prévia em qualquer dose.

**Solicitação:** Incorporação

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

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital Alemão Osvaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** A reunião iniciou-se com colaborador do NATS/HAOC contextualizando a doença Hipertensão arterial sistêmica (HAS), a qual é uma doença crônica, e que apresenta como um grave problema de saúde pública, caracterizada por níveis elevados e persistentes da pressão arterial sanguínea, relata que a demanda é oriunda da necessidade do processo de elaboração do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) sobre o tema. A palavra foi passada ao médico especialista o qual comenta sobre à prática clínica, refere-se a um trabalho de coorte realizado com 300 mil indivíduos e que o resultado mais importante do estudo é que o preditor mais importante de óbito por AVC/IC (Acidente Vascular Cerebral/Insuficiência Cardíaca) é a hipertensão arterial, e que isso é umas das principais razões para um tratamento adequado, apesar disso, a taxa de controle da HA no Brasil é de aproximadamente 10%, e que a questão é assegurar o controle pressórico e não definir os medicamentos utilizados para controle da HA, relata que no Brasil falta tratamento adequado e que as diretrizes atualmente são muito complexas, e não é considerada uma boa ferramenta para o uso na prática clínica, e que esse novo protocolo merece uma cautela na elaboração. Relata que os medicamentos discutidos são

para a produção do protocolo e que o mesmo está sendo baseado nas diretrizes europeias, pois os especialistas entendem haver uma ligação mais clara entre evidência com a prática clínica, e que o objetivo para a escolha dessas tecnologia foi proporcionar maior adesão visando um maior controle pressórico. Representante da SCTIE (Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos) pergunta ao especialista qual a vantagem de se incluir medicamentos da mesma classe farmacológica, especialista diz que trabalhar com doses fixas tem comprovação de melhora de desfechos clínicos, porque aumenta a adesão em pacientes que são medicados. NATS retorna a apresentação da demanda, e relata que segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) a maioria dos indivíduos com HA eventualmente necessitará de dois ou mais agentes anti-hipertensivos para atingir controle da PA (Pressão Arterial), que a combinação de dois agentes de classes complementares produz uma maior eficácia na redução da PA, aderência dos pacientes e logística simplificada, o que pode levar a menos falta de estoque e a um estoque de farmácia reduzido. Descreve a pergunta PICO e relata que ao final foram incluídos 12 estudos e que a maioria destes estudos realizou a comparação entre losartana e hidroclorotiazida (LOS/HCTZ) versus LOS/monoterapia. Observou-se uma maior eficácia do uso combinado para os desfechos, variação da pressão arterial sistólica e diastólica e para o desfecho alcance da meta terapêutica para pressão arterial, os resultados dos estudos ainda sugeriram uma maior eficácia de LOS/HCTZ em relação aos outros comparadores. Em relação aos desfechos de segurança mensurados (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) não foi indicado no geral uma diferença na comparação entre LOS/HCTZ e os demais comparadores. A qualidade de evidência dos estudos analisados variou de baixa a muito baixa. Para o modelo econômico um modelo de Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de LOS/HCTZ (combinação fixa) em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS (Sistema Único de Saúde) para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Uma das principais limitações do modelo é que não foram considerados a presença de outras comorbidades ou tratamentos. Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica. No cenário proposto conservador, o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$ 611 mil, chegando a R\$ 3,1 milhões no quinto ano de análise, já no cenário proposto agressivo, o impacto orçamentário variou entre R\$ 1,2 milhões no primeiro ano e R\$ 6,3 milhões no quinto ano de análise. Relata que a agência SMC (Scottish Medicines Consortium) recomenda o uso para pacientes cuja PA não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou losartana quando utilizada em monoterapia. Em conclusão foi demonstrado uma maior eficácia da combinação fixa quanto à monoterapia. Após, técnica

do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) apresenta o MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) o qual foi realizado com a seguinte população: pacientes adultos com HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) e controle inadequado com monoterapia. Foi encontrado apenas um medicamento que está em fase 2/3 de estudo o qual não possui registro nas agências. Para a perspectiva do paciente, técnica do DGITS informa que foi aberta uma consulta conjunta com os outros temas sobre a HAS. A paciente relata que não tem nenhum vínculo com nenhuma empresa e que é profissional atuante da área da saúde, a paciente relata que entre os medicamentos avaliados ela fez apenas o uso de LOS/HCTZ. Informa que há 10 anos atrás descobriu ser diabética e um ano depois veio o diagnóstico de hipertensão arterial, informa que apresentava picos de pressão e que necessitava de emergência para controle da pressão arterial. Há uns 3 anos atrás descobriu uma gravidez e que devido a idade avançada e as comorbidades existentes foi diagnosticada com uma gravidez de alto risco, e que nesse período usava a hidroclorotiazida (HCTZ), entretanto ainda apresentava picos de pressão, e por esse motivo foi adicionado a losartana ao tratamento. Paciente relata que tem uma rotina agitada, e que após a realização de exames foi determinada que ela tem instabilidade da pressão durante a noite, entretanto de dia ela apresenta picos de pressão arterial e por esse motivo o médico adotou incluir o alondipino. Paciente relata que faz uso de losartana no período matutino e noturno e HCTZ e alondipino de uso apenas no período da manhã. Técnica do DGITS pergunta qual medicamento a paciente usou quando teve o diagnóstico de HA, paciente relata que usou apenas losartana e que anos depois, veio o acréscimo do uso de HCTZ e alondipino conforme a progressão de doença. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) questiona a paciente, visto que a mesma relatou que em alguns dias esquece de fazer o uso do medicamento, se a paciente pensa em alguma forma que ela possa fazer para esquecer menos a administração desses medicamentos. A paciente responde que como ela é portadora de diabetes ela tem uma rotina toda manhã, onde são tomados 5 comprimidos e uma injeção, e que ela descobre que esqueceu de tomar um medicamento quando apresenta dor de cabeça. Representante da SAPS (Secretaria de Atenção Primária à Saúde) pergunta à paciente sobre a introdução do HCTZ ao tratamento, se foi utilizada um mesmo comprimido ou se manteve o uso de dois comprimidos, e se a paciente observou algum efeito colateral. Paciente relata que não apresenta nenhum efeito colateral com o uso dos medicamentos. Após foi aberta a discussão do Plenário. Representante da SAPS questiona sobre os esquemas posológicos em medicamentos combinados, visto que na maioria dos casos medicamentos combinados apresentam uma posologia diferenciada quando comparada ao medicamento com apenas um princípio ativo, se o NATS observou alguma relação durante a realização do estudo. NATS relata

que não se recorda de nenhum estudo com essa correlação. Representante da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) menciona que as associações de medicamentos é uma realidade no Brasil, e que essas associações não são observadas na mesma frequência em outros países, e talvez por esse motivo, há a dificuldade de encontrar recomendações do uso combinado em outras agências de avaliação de tecnologias em saúde, as associações são um nicho importante para a saúde pública. Nas últimas duas décadas não foi encontrado sinergismo e relata a dificuldade como regulador, visto que as associações não trazem um racional clínico, mas é consenso da facilidade de administração, comodidade e adesão dos pacientes. Do ponto de vista de efetividade, é que os hipertensivos são associados em diferentes concentrações e acredita que pode haver o risco de o profissional prescrever uma posologia erroneamente devido a essas combinações, e o paciente usar uma dose maior ou menor do que o necessário. Representante da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) ressalta que realmente a incorporação se trata de adesão dos pacientes e simplicidade de uso. Representante da SCTIE questiona que para a realização do impacto orçamentário foi realizado um market share considerando a monoterapia, entretanto acredita que para esse cálculo deve considerar o custo unitário de cada medicamento versus o custo da tecnologia em uma amostra combinada, e sugere que NATS verifique se o impacto orçamentário com a compra de dois medicamentos ou a compra em combinação apresenta diferença. Representante da SAPS relata que a HA é uma doença que apresenta dificuldade em adesão dos pacientes ao tratamento e que para a política pública o início do tratamento em combinação é essencial, que LOS/HCTZ é a combinação preferencial para paciente obesos e pacientes diabéticos e que a combinação facilita muito o uso desses pacientes. Representante do CONASS ressalta que não há evidência sobre a melhora da adesão, relata que a eficácia é comprovada, entretanto questiona a falta de dados sobre a evidência da adesão de pacientes para a forma combinada. Acredita que o benefício seria em relação a prescrição de LOS/HCTZ, visto que é a combinação mais prescrita e acrescenta que é ingênuo pensar que a incorporação será determinante para a adesão do paciente. Solicita dados de vida real ao NATS, e salienta que ensaios clínicos randomizados (ECR) não são estudos ideais para observar desfecho de adesão da população, e ressalta que, conveniência não é a mesma coisa que adesão. Representante do CNS (Conselho Nacional de Saúde) relata que de fato se incorporado o preço será bem inferior ao calculado para o impacto orçamentário, principalmente para LOS/HCTZ, ressalta que existe muitos genéricos e similares no mercado. Representante do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) pontua que os anti-hipertensivos está no componente básico e que o DAF não trabalha com linha de tratamento, que a aprovação de uso combinado dessas tecnologias traria o risco dos pacientes não passar

pela primeira linha de tratamento e já partir para o uso da segunda linha de tratamento, externaliza a preocupação sobre a incorporação, principalmente em relação a ampliação do controle de dispensação, uso da monoterapia de forma inadequada, acesso ao medicamento em forma combinada e principalmente sobre o recurso devido ao impacto orçamentário apresentado, e ressalta a importância da sustentabilidade do sistema. Representante da SAPS ressalta que a idéia não é ampliar o uso e sim não ter a monoterapia como opção de primeira linha de tratamento. SCTIE relata que o Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) está em fase de implementação e que esses pontos devem estar bem estabelecidos no protocolo. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) sugere que além do impacto orçamentário e necessário saber a custo oportunidade da incorporação de LOS/HCTZ. Após discussão foi aberta para votação, todos os participantes declararam não possuir conflito de interesse com o tema e por unanimitade todos votaram desfavorável a incorporação. Para essa decisão os membros do plenário consideraram as incertezas encontradas na realização do impacto orçamentário e solicitação ao NATS para que no retorno de consulta pública seja apresentado dados de mundo real sobre a melhor adesão dos pacientes, e recálculo do impacto orçamentário, para que seja comparado a compra unitária de losartana e hidroclorotiazida e a compra do medicamento em forma combinada. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

**Apreciação inicial do benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia.**

**Título do tema:** Apreciação inicial do benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia.

**Tecnologia:** Benazepril

**Indicação:** Tratamento da hipertensão arterial.

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A demanda é originária do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da hipertensão arterial sistêmica, definida na reunião de escopo desse PCDT.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS.

**ATA:** Como resultado da elaboração em curso do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica foi pleiteada a avaliação de seis tecnologias para a avaliação pela Conitec para a incorporação. Foram quatro medicamentos, benazepril, associação fixa de benazepril e anlodipino, clortalidona e a associação fixa de losartana e hidroclorotiazida e dois equipamentos para diagnóstico e monitoramento da pressão arterial. Essas avaliações foram conduzidas de forma sequencial pela Conitec e houve uma pequena introdução mais genérica sobre o assunto apresentada por técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc). Dessa forma, antes de apresentar o conteúdo programado para a apreciação inicial do benazepril os técnicos explicaram que a utilização dos medicamentos já incorporados ao SUS poderia estar associada à falha terapêutica em função da adesão, principalmente, para associações não fixas. Explicou que as propostas de incorporação dos quatro novos medicamentos teriam como objetivo o atendimento a pacientes que falharam ao tratamento inicial por problema de adesão. Como foco nas associações fixas (dois dos quatro medicamentos propostos), comentou que a adoção dessa estratégia é preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), mas que este tipo de medicamento não está incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Depois desta introdução iniciou-se a apresentação sobre o medicamento benazepril, falando sobre a pergunta PICO que balizou a busca na literatura e mostrando que como resultado desta busca foram recuperados 9 ensaios clínicos randomizados, nos quais benazepril fora comparado com anlodipino, losartana e hidroclorotiazida. Explicou que em apenas um dos estudos a população estudada era a que se definira na pergunta PICO. Mencionou que os técnicos do Haoc elaboraram a partir desses estudos uma metanálise para avaliar eficácia e segurança do benazepril em relação aos medicamentos citados. Falou que não houve diferença entre os medicamentos quando se avaliaram os desfechos de eficácia, meta terapêutica de pressão arterial e variação da pressão arterial, e os de segurança. Em seguida explicou que a qualidade da evidência avaliada foi considerada como baixa a muito baixa principalmente em função do alto risco de viés dos estudos primários e da existência de evidência indireta. Apresentou em seguida a avaliação econômica, um estudo de custo-efetividade. Como não houve diferenças na eficácia relativa entre os medicamentos comparados, comparou-se neste estudo econômico os preços. Para todas as comparações, o uso de benazepril foi relacionado a um maior custo incremental de tratamento. A técnica do Haoc comentou que o preço do benazepril imputado na análise fora extraído da tabela da Câmara de Regulação de Medicamentos (Cmed), mais especificamente, o preço máximo de

venda ao governo (PMVG) com incidência de imposto sobre a circulação de mercadorias (ICMS) de 18%. Comentou que não foram encontrados registros de compras públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Em seguida apresentou o resultado da análise de impacto orçamentário. A estimativa em um cenário conservador para uma possível incorporação de benazepril foi de 154 milhões no primeiro ano e de 2,3 bilhões em cinco anos e em um cenário agressivo de 308 milhões e 4,7 bilhões, respectivamente. Mostrou o resultado da análise de impacto orçamentário proveniente de dados de demanda aferida, que não foram muito diferentes dos dados inicialmente apresentados, mas um pouco mais baixos. Comentou ao final que os técnicos de Haoc optaram pela utilização de estudos controlados randomizados para a avaliação de adesão porque a eficácia refletiria a adesão aos medicamentos. Comentou que não identificou na literatura recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) sobre a matéria, comentando que o mais comum é que esses medicamentos sejam indicados por classe terapêutica. Em seguida representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) comentou que a projeção de impacto orçamentário para o benazepril indicara um valor muito alto e que seria mais adequado pensar apenas na incorporação da associação fixa de benazepril e anlodipino. Em seguida representante da Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos comentou que o impacto orçamentário estimado para a incorporação do benazepril estaria destoante dos demais apresentados para os outros medicamentos em função da utilização do preço da Cmed. Assim sugeriu que se refizesse o cálculo do impacto orçamentário utilizando-se outro valor para o medicamento, mais próximo da realidade de mercado. De maneira geral foi consenso entre os membros do plenário que os estudos trazidos pelo Haoc não seriam os mais adequados para demonstrar melhoria na adesão, que seria multifatorial e que as análises de impacto orçamentário não representariam a realidade, dado o preço desproporcional do benazepril. Dessa forma emitiu-se recomendação preliminar desfavorável à incorporação do benazepril para tratamento de hipertensão artéria sistêmica. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do benazepril para tratamento de hipertensão artéria sistêmica.

**Apreciação inicial do benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia**

**Título do tema:** Apreciação inicial do benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia.

**Tecnologia:** Benazepril em associação fixa ao anlodipino

**Indicação:** Tratamento da hipertensão arterial.

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A demanda é originária do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da hipertensão arterial sistêmica, definida na reunião de escopo desse PCDT.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS.

**ATA:** Como resultado da elaboração em curso do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica foi pleiteada a avaliação de seis tecnologias para a avaliação pela Conitec para a incorporação. Foram quatro medicamentos, benazepril, associação fixa de benazepril e anlodipino, clortalidona e a associação fixa de losartana e hidroclorotiazida e dois equipamentos para diagnóstico e monitoramento da pressão arterial. Essas avaliações foram conduzidas de forma sequencial pela Conitec e houve uma pequena introdução mais genérica sobre o assunto apresentada por técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc). Dessa forma, antes de apresentar o conteúdo programado para a apreciação inicial do benazepril em associação com anlodipino os técnicos explicaram que a utilização dos medicamentos já incorporados ao SUS poderia estar associada à falha terapêutica em função da adesão, principalmente, para associações não fixas. Explicou que as propostas de incorporação dos quatro novos medicamentos teriam como objetivo o atendimento a pacientes que falharam ao tratamento inicial por problema de adesão. Como foco nas associações fixas (dois dos quatro medicamentos propostos), comentou que a adoção dessa estratégia é preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), mas que este tipo de medicamento não está incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Depois desta introdução iniciou-se a apresentação sobre o a associação fixa entre benazepril e anlodipino, falando sobre a pergunta PICO que balizou a busca na literatura, mostrando que foram utilizados os seguintes comparadores: anlodipino, nifedipino nas concentrações de 30 e 60 mg. Explicou que não foram encontrados estudos em que se comparasse essa associação fixa com outras associações de medicamentos, mas somente com monodrogas. Em seguida comentou que a associação entre benazepril e anlodipino foi considerada mais eficaz que anlodipino e nifedipino em 30 mg, mas não que nifedipino em 60 mg em monoterapia. Falou que não houve diferença entre os medicamentos quando se avaliaram os desfechos de segurança. Em seguida explicou que a

qualidade da evidência avaliada foi considerada como baixa a muito baixa principalmente em função do alto risco de viés dos estudos primários e da existência de evidência indireta. Apresentou em seguida a avaliação econômica, um estudo de custo-efetividade. Em relação ao anlodipino, a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) variou entre 3 a 5 mil por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). A associação entre benazepril e anlodipino foi dominante em relação ao nifedipino 30 mg e relacionada a um menor custo em relação ao nifedipino 60 mg. Em seguida apresentou o resultado da análise de impacto orçamentário. A estimativa em um cenário conservador para uma possível incorporação da associação foi de 7,7 milhões no primeiro ano e de 119 milhões em cinco anos e em um cenário agressivo de 15 milhões e 239 milhões, respectivamente. Mostrou o resultado da análise de impacto orçamentário proveniente de dados de demanda aferida, que não foram muito diferentes dos dados inicialmente apresentados, mas um pouco mais baixos. Em seguida membro da Secretaria de Atenção Primária a Saúde comentou que a utilização desta associação vem sendo preconizada já em primeira linha de tratamento, independentemente de falha terapêutica prévia. De maneira geral foi consenso entre os membros do plenário que os estudos trazidos pelo Haoc não seriam os mais adequados para demonstrar melhoria na adesão, que seria multifatorial. Comentou-se que os estudos mais adequados seriam os observacionais de coorte e que se poderia utilizar estudo sobre adesão, não necessariamente sobre anti-hipertensivos, para demonstrar que as associações fixas trariam maior adesão. Considerou-se que o Sistema Único de Saúde (SUS) já estaria coberto na área de hipertensão arterial. Dessa forma emitiu-se recomendação preliminar desfavorável à incorporação do benazepril em associação ao anlodipino para tratamento de hipertensão artéria sistêmica. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do benazepril em associação ao anlodipino para tratamento de hipertensão artéria sistêmica.

**Apreciação inicial da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.**

**Título do tema:** Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

**Tecnologia:** Clortalidona.

**Indicação:** Adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.



**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** Colaboradores da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

**ATA:** O colaborador do HAOC informou que a demanda em questão também é oriunda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Sistêmica. Nas evidências clínicas, os resultados extraídos qualitativamente de 13 ensaios clínicos randomizados apontaram eficácia similar da clortalidona diante de atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril associado a hidroclorotiazida, anlodipino e espirinolactona, no que tange a meta terapêutica para pressão arterial, a variação de pressão arterial e a variação da pressão arterial sistólica e diastólica, com certeza da evidência de muito baixa a baixa. Não houve diferença entre clortalidona e os comparadores supracitados disponíveis no SUS com relação a segurança, considerando eventos adversos e descontinuação por eventos adversos, com certeza da evidência baixa. Na avaliação econômica, diante de valores idênticos de ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) entre as tecnologias em horizontes temporais de 10, 20 e 30 anos, clortalidona apresentou custos maiores do que atenolol, hidroclorotiazida, captopril associado a hidroclorotiazida e anlodipino. Em comparação com nifedipino e espirinolactona, clortalidona apresentou custos menores. Na análise de impacto orçamentário, diante de uma estimativa epidemiológica da população de cerca de cinco milhões de indivíduos ao ano, e de uma difusão de mercado que se baseou em dados da literatura, Banco de Preços em Saúde e grupo de especialistas, a incorporação da clortalidona apresentou incremento de aproximadamente R\$ 33,0 milhões em cinco anos, no cenário conservador, e de aproximadamente R\$ 66,0 milhões em cinco anos, no cenário agressivo. Nas agências de avaliação de tecnologias em saúde, não foram identificados registros de recomendação da clortalidona. Durante a discussão, o Plenário da Conitec considerou questões como: (i) os estudos que avaliam a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados para tratar a hipertensão arterial sistêmica, geralmente, são realizados entre classes terapêuticas; (ii) a ausência de superioridade da clortalidona diante das tecnologias disponíveis no SUS; (iii) a necessidade de evidências que abordem a adesão e seus fatores determinantes da clortalidona ou da sua classe terapêutica; (iv) a possibilidade de ampliar as opções terapêuticas para o tratamento da hipertensão ou de investir em infraestrutura e em acompanhamento dos pacientes no SUS; (v) a racionalidade no uso de diversos medicamentos e esquemas posológicos,

tanto em monoterapia quanto em politerapia, para tratar a hipertensão e manter a pressão sistólica dos pacientes; (vi) a relação entre o elevado número de associações de fármacos utilizados para o tratamento da hipertensão no Brasil e o número reduzido de inovações tecnológicas no país e (vii) a necessidade de estimar um novo impacto orçamentário com uma possível incorporação da clortalidona, principalmente devido ao seu custo, ao seu financiamento, à sua disponibilização e a sustentabilidade do sistema. Considerou-se a ausência de evidências que demonstrem o benefício da clortalidona frente as tecnologias disponíveis no SUS e as incertezas nas estimativas do impacto orçamentário com a sua possível incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros presentes na 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

**Apreciação inicial da monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença.**

**Título do tema:** Apreciação inicial da monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença.

**Tecnologia:** Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA).

**Indicação:** Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em adultos com suspeita da doença, considerando ao menos uma medida da pressão arterial (PA) em consultório.

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A demanda é originária do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da hipertensão arterial sistêmica, definida na reunião de escopo desse PCDT.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS.

**ATA:** Como resultado da elaboração em curso do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica foi pleiteada a avaliação de seis tecnologias para a avaliação pela Conitec para a incorporação. Foram quatro medicamentos, benazepril, associação fixa de benazepril e anlodipino, clortalidona e a associação fixa de losartana e hidroclorotiazida e dois equipamentos para diagnóstico e monitoramento da pressão arterial. Essas avaliações foram conduzidas de forma sequencial pela Conitec e houve uma pequena

introdução mais genérica sobre o assunto apresentada por técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc). Sobre a tecnologia para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em domicílio, técnica do Haoc explicou que se preconiza em diretrizes internacionais que a pressão arterial possa ser diagnosticada em ambiente domiciliar com a utilização de aparelho próprio. Explicou que hoje no Sistema Único de Saúde (SUS) é possível diagnosticar a hipertensão arterial sistêmica por meio do monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e da medição em consultório por profissional de saúde. Falou sobre as vantagens e desvantagens de todos os métodos reforçando os motivos pelos quais essa tecnologia fora priorizada para constar no protocolo de hipertensão arterial. Dessa forma, comentou que em relação ao método MAPA há necessidade de ir várias vezes ao sistema de saúde e que a medida em consultório poderia induzir o erro dado o nervosíssimo dos pacientes. Em relação à eficácia explicou que, em relação ao método de MAPA a tecnologia apresentou sensibilidade e especificidade aceitáveis, mas ainda mais baixos, mas que a medida de pressão de consultório seria menos acurada que a tecnologia em análise. Explicou que a qualidade da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Em seguida apresentou a avaliação econômica, uma análise de custo-efetividade. Mostrou que o custo do aparelho considerado foi de R\$ 113,90 e que na análise se considerou o custo por uso de R\$ 0,40, partindo do princípio que haveria 50 usos por ano. Apresentou as relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) oriundas das comparações entre a tecnologia e MAPA e da tecnologia e medida de pressão de consultório. Em relação ao MAPA, a RCEI foi de R\$ 1.541 por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e de R\$ 2.338 por anos de vida ganhos. Em relação à medida de pressão em consultório a tecnologia em análise foi dominante. Explicou que a tecnologia poderia ser utilizada em substituição à PA de consultório quando a MAPA não estivesse disponível, porque não poderia substituir a MAPA, dados os resultados de acurácia mais baixos. O impacto orçamentário projetado para a incorporação da tecnologia foi 188 mil em cinco anos. Após a apresentação representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) comentou que pela especificidade da tecnologia poder-se-ia utilizá-la, na falta do MAPA, para descartar os pacientes normotensos evitando o sobre-diagnóstico e o sobre-tratamento. Questionou como se daria o processo de utilização da tecnologia no SUS, como seria a efetividade desta tecnologia ao ser incorporada ao sistema de saúde. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária questionou porque havia dificuldade em se realizarem os exames diagnósticos com MAPA no SUS. Representante do Conselho Federal de Medicina comentou que não veria dificuldades para a implementação da tecnologia à atenção básica do SUS. Representante da Secretaria de Atenção Primária do Ministério da Saúde comentou que seria importante implementar esta tecnologia devido à falta do exame de

MAPA no SUS e que já há em alguns municípios brasileiros iniciativas neste sentido. Sobre a implementação comentou-se que se havia uma logística no SUS para o MAPA poder-se-ia aproveitar para a implementação desta tecnologia. Sendo assim o plenário entendeu que devido ao baixo impacto orçamentário e à possibilidade de substituir a medida de pressão de consultório menos acurada na falta do MAPA, deveria emitir recomendação favorável à incorporação da tecnologia. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em adultos com suspeita da doença.

**Apreciação inicial da monitorização residencial da pressão arterial em adultos com hipertensão arterial sistêmica em tratamento medicamentoso, independentemente da pressão arterial do consultório.**

**Título do tema:** Apreciação inicial da monitorização residencial da pressão arterial em adultos com hipertensão arterial sistêmica em tratamento medicamentoso, independentemente da pressão arterial do consultório.

**Tecnologia:** Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA).

**Indicação:** Adultos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) em tratamento medicamentoso, independentemente da pressão arterial de consultório.

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A demanda é originária do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da hipertensão arterial sistêmica, definida na reunião de escopo desse PCDT.

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membros 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:** Como resultado da elaboração em curso do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica foi pleiteada a avaliação de seis tecnologias para a avaliação pela Conitec para a incorporação. Foram quatro medicamentos, benazepril, associação fixa de benazepril e anlodipino, clortalidona e a associação fixa de losartana e

hidroclorotiazida e dois equipamentos para diagnóstico e monitoramento da pressão arterial. Essas avaliações foram conduzidas de forma sequencial pela Conitec e houve uma pequena introdução mais genérica sobre o assunto apresentada por técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc). Sobre a tecnologia para monitoramento residencial da pressão arterial sistêmica (MRPA), técnica do Haoc explicou que serviria para que o paciente controlasse em domicílio a pressão arterial e o efeito do tratamento com o auxílio do aparelho que seria disponibilizado pelas secretarias de saúde. Explicou que no Sistema Único de Saúde (SUS) há duas formas de fazer o monitoramento da pressão arterial, o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e a medida de pressão em consultório de profissional de saúde. Em relação à eficácia mostrou que a MRPA seria mais eficaz que a PA de consultório e MAPA para desfechos intermediários tais como atingimento de meta terapêutica e variação das pressões sistólica e diastólica, mas não para desfechos duros como mortalidade e eventos cardiovasculares. Explicou que a qualidade da evidência seria baixa ou muito baixa. O custo incremental da tecnologia em relação às existentes no SUS foi de R\$ 83,69 em relação ao MAPA e R\$ 113,90 em relação à medida de consultório. O impacto orçamentário variou de 1,9 a 3,8 bulhões em cinco anos. Em função do impacto orçamentário emitiu-se recomendação preliminar desfavorável à incorporação do MRPA para monitoramento da pressão arterial em adultos. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) para monitoramento da pressão em adultos.

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

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

**Tecnologia:** Romosozumabe

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

**Solicitação:** Incorporação de tecnologia.

**Demandante:** Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do romosozumabe para o tratamento da osteoporose na pós menopausa em mulheres com mais de 70 anos que apresentaram falha ao tratamento atualmente disponível no SUS e que apresentem muito alto risco de fratura. Apesar de o romosozumabe ter apresentado eficácia superior a alguns tratamentos já disponíveis no SUS, com perfil de segurança comparável, observou-se que a razão de custo-efetividade incremental seria relevante, sobretudo quando se considerou o desfecho de qualidade de vida. Discutiu-se que existe diferença em eficácia entre teriparatida e romosozumabe para o desfecho de densidade mineral óssea, não avaliado em análise de custo-efetividade. Ademais, considerou-se que as estimativas de impacto orçamentário se baseiam em pressupostos frágeis, resultando em incertezas ao modelo, com potencial incremento de recursos econômicos dispendidos ao longo de cinco anos.

**Consulta Pública (CP) nº68/2022:** Disponibilizada no período de 19/10/2022 a 07/11/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 68/2022:** realizada por membro do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

**ATA:** O tópico se iniciou com a apresentação do demandante sobre o romosozumabe, sendo reforçados seus dados de eficácia e segurança, bem como esclarecidos questionamentos feitos pelo Plenário quanto à comparação com a teriparatida nas avaliações econômicas. As representantes da empresa apresentaram a proposta de preço encaminhada em consulta pública e demonstraram a potencial economia de recursos quando comparado ao único agente anabólico atualmente incorporado ao SUS (teriparatida). Adicionalmente, apresentaram dados de um painel de decisão multicritério comparando romosozumabe à teriparatida considerando-se diversos critérios que vão além daqueles habitualmente considerados para tomada de decisão. Em seguida, a consultora do DGITS apresentou as contribuições da Consulta Pública No 68/2022 provenientes do formulário de experiência e opinião (n=254) e do formulário técnico-científico (n=204). Foi exposto que quase a totalidade das contribuições teve opinião favorável à incorporação. Os comentários foram referentes à eficácia do romosozumabe quando

comparado às opções disponíveis no SUS; às necessidades médicas não atendidas do grupo de pacientes considerado; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; à comodidade posológica e à economia de recursos quando comparado à teriparatida. A empresa Eli Lilly encaminhou ofício reforçando seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida. A empresa Amgen enviou documento com esclarecimentos para os pontos questionados em consulta pública e apresentando nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização (considerando-se o desfecho de fraturas evitadas) resultaria em uma economia de R\$ 6.588,24 com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho mudança de DMO convertido em fraturas evitadas, romosozumabe foi dominante. Na nova análise de impacto orçamentário que considerou somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em cinco anos. A especialista médica presente reforçou algumas explicações a respeito dos dados de eficácia e segurança do romosozumabe e esclareceu dúvidas do Plenário quanto ao posicionamento do medicamento a linha de cuidados dessas pacientes e quanto ao modo de administração do romosozumabe e da teriparatida. Especificamente, foram questionados tempo de tratamento, possibilidade de switch entre ambos os anabólicos ou possibilidade de tratamento sequencial, critérios de falha de tratamento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade mediante critérios estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 785/2022

**Apresentação da contribuição de consulta pública do tema dos aminoácidos + análogos para a prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada.**

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

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

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

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Fresenius Kabi Brasil Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do plenário presentes na 112<sup>a</sup> reunião ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de Aminoácidos + análogos para a prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios dos Aminoácidos + análogos para a população avaliada.

**Consulta Pública (CP) nº 67/2022:** Disponibilizada no período de 31/08/2022 a 09/09/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 67/2022:** realizada por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

**ATA:** A apresentação iniciou-se com exposição da empresa fabricante da tecnologia, a qual responde aos questionamentos levantados pelo plenário na primeira reunião, para isso, relata os estudos controlados os quais foram incluídos na revisão sistemática, apresentando os desfechos incluídos nesses estudos, os quais demonstram a redução da DRC (Doença Renal Crônica) e o adiamento do início da diálise no grupo tratado com aminoácidos e cetoanálogos. Esclarece sobre a população elegível, a qual foi considerada pacientes com idade acima de 18 anos, com DRC em estágio 4 e 5 e pacientes que aderem a dieta restritiva, explica que para o cálculo da população elegível foi considerado que 50% da população não teria diagnóstico de DRC e que estes começam diretamente no processo de diálise sem acompanhamento, esclarece que esse dado foi baseado em dois estudos, em que mostraram que metade da população desses estudos não tinha conhecimento sobre a DRC. Empresa conclui que nas fases mais avançadas de DRC são poucas as alternativas terapêuticas que reduzem a sua progressão da doença DRC, e que os aminoácidos + cetoanálogos suplementada a uma dieta com baixo teor de proteína é uma alternativa a esses pacientes. Após apresentação e sem dúvidas destinadas a empresa, deu-se início à apresentação das contribuições da consulta pública, por colaborador do NATS/HCFMB, o qual relata que ao todo foram recebidas 110 contribuições, 70 pelo

formulário de experiência e opinião e 40 contribuições pelo formulário técnico científico. Colaborador do NATS/HCFMB apresenta as contribuições referentes ao formulário técnico-científico, a qual apontou 40 contribuições, informa que realizou a análise da contribuição realizada pela empresa fabricante, a qual foi inserida no formulário de opinião e experiência. Foi apresentado contribuições que relatavam o benefício do uso da tecnologia, além das evidências encaminhadas no documento da empresa fabricante da tecnologia. Ressaltou-se que estes estudos não foram incluídos na revisão sistemática prévia por não atenderem a pergunta PICO, entretanto NATS relata que são dados interessantes e relevantes, dessa forma, optou-se por apresentar os desfechos incluídos nesses estudos, apontando o acréscimo dos resultados. Empresa fabricante também ofertou um novo preço, realizado o cálculo do novo impacto orçamentário referente ao novo preço proposto e concluiu-se que embora as evidências não sejam de elevada qualidade, seus resultados apontam que o uso de aminoácidos e cetoanálogos associados a dieta muito restrita em proteína (CA+VLPD) associa-se à redução da necessidade de iniciar a Terapia Renal Substitutiva (TSR) quando comparada à dieta de baixa proteína (LPD) em pacientes com DRC estágios 4 e 5. Relata que as diretrizes nacionais e internacionais recomendam sua utilização em pacientes não diabéticos, embora não tenha sido incorporado por agências internacionais. Após, técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) apresentou as contribuições recebidas referente ao formulário de experiência e opinião, o qual apontou 70 contribuições, das quais 23 eram referentes a outras consultas públicas que estavam abertas no mesmo período, e uma que era de natureza técnica científica apresentada pela empresa fabricante, a qual foi analisada no formulário técnico-científico. Dessa forma, foram analisadas 46 contribuições referente a opinião e experiência. A maioria das contribuições manifestaram-se favoráveis à incorporação dos aminoácidos + cetoanálogos e apenas dois participantes manifestaram-se desfavoráveis à incorporação, estes argumentaram que haveria dificuldade culturais para a adoção da dieta de baixa proteína. Dentre as contribuições recebidas que eram favoráveis a incorporação, foram relatadas que o uso de aminoácidos + cetoanálogos melhora os sintomas clínicos dos pacientes, retarda a necessidade de realização de diálise ou hemodiálise e proporciona um aumento da qualidade de vida dos pacientes. Após foi aberto a discussão do plenário, representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) questiona porque os estudos foram considerados de baixa evidência, NATS ressalta que o estudo que respondeu ao desfecho principal é referente a um único estudo clínico randomizado, que não houve problema de delineamento, relata a baixa adesão dos pacientes, e que os cetoanálogos é associado a uma dieta muito restritiva, ressalta que não é problema de validade interna e sim se o paciente vai se adaptar a uma dieta

muito restritiva. Representante da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) questiona ao NATS sobre os 86% dos pacientes que descontinuaram o estudo, visto que é uma população controlada, NATS responde que a maioria dos pacientes que desistiram do estudo foi referente à restrição da dieta. Especialista ressalta que mesmo com as dificuldades inerentes a seguir a uma dieta restritiva, em média 7% da população com DRC poderia ser contemplada, entretanto relata o receio de um paciente fazer o uso do cetoanálogos e não fazer uma dieta restritiva como o recomendado, o que poderia gerar um custo acima do esperado ao uso da tecnologia e deixar de ser custo-efetivo. Após discussão, foi aberta para votação, todos os participantes declararam não possuir conflito de interesse com o tema e por unanimidade votaram desfavorável a incorporação. Para essa decisão, os membros do plenário consideraram que embora haja certa evidência de que a associação do CA a VLPD retarde a progressão da DRC quando comparada a LPD, apenas 7% dos pacientes com DRC estágios 4 e 5 seriam contemplados com a tecnologia devido à dificuldade de adesão à dieta vegetariana e tão restrita em proteínas. Em um cenário ainda mais desfavorável para o SUS, mais pacientes seriam contemplados, porém sem aderirem a VLPD, ou seja, o benefício da tecnologia não seria observado e o custo seria muito elevado. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS de Aminoácidos + análogos associados a dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico . Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 784/2022

**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.**

**Título do tema:** Belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade.

**Tecnologia:** Belimumabe (Benlysta ®)

**Indicação:** Terapia adjuvante do lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo para pacientes com alto grau de atividade doença.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK).

**Apresentação:** A apresentação foi feita por membro do PEPTS/ Fiocruz –Brasília.

**ATA:** Após declarar que não possuem conflitos de interesse a colaboradora iniciou fazendo uma apresentação sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES), suas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e suas opções terapêuticas disponíveis no SUS. Destacou a avaliação prévia em 2018 da mesma tecnologia como processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Lúpus sendo recomendada a não incorporação no SUS naquele momento. Passando para a intervenção proposta, o belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano que tem o potencial de inibir a atividade biológica do estimulador de linfócito-B (BLyS), componente importante para a sobrevivência e estímulo à diferenciação de células de linfócitos B para plasmócitos produtores de anticorpos e a administração do belimumabe para pacientes com LES pode resultar na diminuição dos efeitos biológicos e funcionais do BLyS. As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do belimumabe IV 10 mg/kg/dose em comparação com placebo com terapia padrão para tratamento de pacientes adultos com LES foram provenientes de cinco Ensaios Clínicos Randomizados com o total de 6.347 pacientes. O belimumabe foi significativamente superior na resposta clínica, controle da atividade da doença, redução da dose necessária de prednisona e menor frequência de recidivas da doença. A certeza da evidência foi considerada moderada para todos estes desfechos devido ao alto risco de viés de atrito, pois, todos os estudos apresentaram taxa de perdas de seguimento considerável em ambos os braços de tratamentos. A análise econômica realizada pelo demandante baseou-se em modelo de custo-efetividade e com preços atualizados pelos colaboradores, o modelo indica uma RCEI de R\$ 126.123,73 por ano de vida. Após revisão dos parâmetros do modelo encaminhado, o belimumabe tem uma RCEI de R\$ 256.741,62 por quality-adjusted life-years (QALY). Ao não considerar a possibilidade de fracionamento, esse valor aumenta para R\$ 331.415,87 por QALY, não apresentando como uma proposta custo-efetiva. Na Avaliação de impacto orçamentário com preços atualizados, o modelo indica um impacto incremental de R\$ 23.661.652,94 em cinco anos. Como ponto crítico observa-se a adoção dos valores de falha terapêutica observados nos estudos clínicos (42%) aumentaria substancialmente o impacto incremental, alcançado o valor de até R\$ 628.980.647,89 em cinco anos. Outras incertezas em relação ao fracionamento de doses taxa de absorção também podem aumentar o impacto. Em seguida, a técnica do DGITS apresentou o Monitoramento do Horizonte Tecnológico dessa demanda, que no horizonte considerado nesta análise, não se detectou nenhuma tecnologia potencial para o tratamento dessa população sendo então considerada uma população com LES ativo com qualquer grau de atividade não restrita a falha terapêutica prévia sendo detectadas cinco tecnologias em fase três de pesquisa clínica: anifrolumabe, litifilimabe,dapirolizumabe pegol, obinutuzomabe e

telitacicept. Posteriormente, técnica do DGITS apresentou o monitoramento dos medicamentos já incorporados para LES. Foi destacado que são sete medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. Na sequência foi apresentada uma síntese qualitativa sobre a LES. Dezessete artigos foram agregados na síntese. Destacaram questões relacionadas a doença, autoimagem e aparência e experiências com a terapia medicamentosa. Essa análise destaca a importância para os pacientes de ser considerada a efetividade de um novo tratamento em relação aos já disponíveis, comodidade de uso, repercussão na imagem corporal autopercebida ou heteropercebida principalmente relacionada aos corticosteroides. Além disso, houve a apresentação da perspectiva do paciente. A participante relatou que foi diagnosticada com LES durante a gestação devido a dores articulares e passou a utilizar corticoides e hidroxicloroquina até o nascimento do filho. Após passou a utilizar metotrexato e teve uma demora de um mês para melhorar as dores articulares. Em uma nova crise foi incluída a lefludomida. Após teve que ser solicitado o uso do belimumabe e passou a utilizar em 2020. A partir desse momento foi possível retirar o corticoide, houve melhora de todos os índices laboratoriais, não houve nenhum efeito colateral, retornou as atividades físicas, diminuição da fadiga, redução dos inchaços e nunca mais retornou ao pronto socorro. A paciente também comentou o quadro clínico da colega suplente que também relatou melhora clínica e física com o uso do belimumabe. Abrindo para as perguntas do Plenário da Conitec, houveram comentários sobre a eficácia bem determinada da tecnologia. Em relação ao fracionamento da tecnologia ainda é uma barreira no SUS necessitando de maior organização. Outro ponto discutido foram os valores do impacto orçamentário apresentados que trouxeram incertezas. Foram discutidos pontos relacionados ao limiar de custo efetividade em que o valor apresentado de custo efetividade pelo demandante ficam acima do que está sendo adotado pela Conitec. Outro ponto discutido foi a submissão pelo demandante apenas da apresentação de 400 mg que pode levar ao desperdício em alguns pacientes se não for organizado o fracionamento nos locais de aplicação. Em votação proposta, os membros votaram desfavorável à incorporação da tecnologia ao SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Clariça Rodrigues Soares	SCTIE/MS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Gustavo Wissmann Neto	SVS/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Luiz Carlos Medeiros de Paula	CNS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro	SAPS/MS
Priscila Gebrim Louly	SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos	SCTIE/MS
Vinícius Nunes Azevedo	SGTES/MS