

## Ata da 115<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec

### **Membros do Plenário – 1º de dezembro de 2022**

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

**Ausentes:** SVS e SESAI.

Esta reunião, que ocorreu em formato integralmente virtual, foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

### **Apreciação 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:** Os membros do Plenário da Conitec, presentes à sua 10<sup>a</sup> reunião extraordinária, 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 incertezas na eficácia comparativa da tecnologia em caso de 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 do tratamento em pauta. Também foram apontadas preocupações quanto a segurança do Onasemnogeno abeparvoveque, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Sobre os relatos recentes de duas mortes (na Rússia e no Cazaquistão) de pacientes em uso dessa terapia gênica, que exige uso de corticoides de longo prazo, também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em caso de pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoide. 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 apresenta incertezas quanto a quantidade de pacientes que iniciam o tratamento com o onasemnogeno abeparvoveque (30%), valor que foi considerado baixo, de acordo com o depoimento de experiência de médico especialista. Somado a esses pontos, a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi considerada insuficiente.

**Consulta Pública nº 58/2022:** Disponibilizada no período de 13/09/2022 a 03/10/2022.

**Solicitação de informações adicionais:** Os membros do Plenário, presentes à 114ª Reunião Ordinária da Conitec, dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, a favor de se solicitarem informações adicionais à empresa Novartis, fabricante e demandante da solicitação de avaliação de incorporação ao SUS do onasemnogeno abeparvoveque, indicado para o tratamento de AME. A recomendação final da Comissão foi adiada para a sua próxima reunião.

**Apresentação das informações adicionais:** Colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ) e Coordenadora-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

**ATA:** A reunião foi iniciada com a participação da empresa demandante da tecnologia, estando presentes o diretor de relações governamentais, o diretor de acesso e comercial e a diretora médica da unidade de terapia gênica. Foram apresentados, dentro do prazo solicitado, esclarecimentos sobre as questões enviadas pela Conitec, encaminhadas também via ofício. No conteúdo apresentado pela empresa, foram destacados dados de vida real, que destacam a melhora da função bulbar como uma necessidade não atendida pelos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Foram delineados os benefícios clínicos do onasemnogeno abeparvoveque em comparação ao risdiplam e nusinersena. Comparado a nusinersena são 5,93 QALY incrementais e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de 883.587 reais/QALY. Quando comparado a risdiplam, os dados de onasemnogeno resultam em incremento de 7 QALY e 766.549 reais/QALY. O cenário observado, em que pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque migram para o tratamento com nusinersena, foi justificado como uma tentativa de maximizar os benefícios clínicos da terapia gênica, ainda que não existam evidências que suportem o uso combinado dessas terapias. O cálculo do número de pacientes que seriam beneficiados com a incorporação da tecnologia foi detalhado e esclareceram-se as premissas utilizadas. Em seguida, a representante da SAES questionou como se daria o monitoramento dos pacientes proposto pela empresa, como se daria o tempo de melhora do paciente, o porquê do uso de nusinersena e o que significariam os 3% de desconto acima do PMVG 18% que fora oferecido. Sobre o tempo de seguimento, a empresa comentou o período de 5,2 anos, referente a uma última publicação, de 2021. Reforçou que está se fazendo um trabalho com uma coorte

de pacientes e, num total de 33, foi observada manutenção de uso de nusinersena após a terapia gênica, mas não foram observadas diferenças após o uso desse medicamento. Além disso, não há benefício adicional comprovada por evidência. Sobre o monitoramento dos pacientes, a empresa informou que seriam os centros incluídos para o acordo de risco, a serem determinados pelo próprio Ministério da Saúde. Sobre os 3% de desconto sobre o PMVG, a Novartis relembra que já foi feita a redução solicitada pela CMED em 49% sobre o preço fábrica e, após isso, também foram dados mais 21% de desconto sobre o PMVG; enfim, a proposta de 3% seria um abatimento para fomentar o diagnóstico. Em seguida, a representante da SAES questionou novamente como seria o perfil desses hospitais em termos de recursos humanos e apoio tecnológico. Além disso, sugeriu um refinamento dos critérios para haver a adequação do protocolo. Para a empresa, a rede para disponibilização da terapia seria aquela em que já se encontra disponível o nusinersena. Sobre a população, foi feita uma solicitação para adequação de bula; portanto, o demandante entende que não seria responsabilidade dele a definição de critérios, como a idade do paciente. Não haveria uma proposta específica para este critério e julga ser importantes essas definições durante a atualização do protocolo. Comentam sobre as diferenças regionais que podem interferir no cuidado e sobre a importância da dose única. Foi reafirmada a importância de não se manter o paciente em um centro de atendimento, estudo de adesão e adequação da dosagem durante o crescimento da criança. Acredita que o tempo gasto com essa atividade seria mais bem investido no cuidado multidisciplinar do paciente, já que a terapia em pauta é de aplicação única. Em seguida, o representante da CNS questionou sobre o posicionamento de bula, que recomenda o uso da terapia gênica para crianças de até 2 anos de idade: se, caso a Conitec decidisse recomendar a incorporação do onasemnogeno abeparvove, a empresa manteria os itens da proposta de ACR. Solicitou, ainda, esclarecimentos sobre o que seria “volume máximo de tratamento”. A empresa esclareceu que, em caso de uma recomendação sobre incorporação fosse limitada a população elegível para até 6 meses, a empresa estaria disposta a atender as adequações propostas pelo MS, apesar de inicialmente a proposta dela tenha sido para uma idade de 0 a 24 meses, mas levantando a questão de adequação do PCDT, para esclarecer então como se daria o tratamento de pacientes a partir dos 7 meses de vida. Sobre o volume máximo de tratamento, ainda que o MS não tenha solicitado, significa que seriam incluídas novas variáveis no modelo de proposta de ACR para calcular o potencial do tratamento. Esse volume seria para garantir um teto de gastos e haveria garantia de endereçar mais 40 tratamentos extras, se houver clareza do MS sobre o máximo de orçamento disponível para a terapia gênica. Ou seja, acima de 250-290 tratamentos solicitados, não haveria custos para o SUS em até 2 anos, de acordo com a projeção do número de pacientes

com indicação. O representante do Conass comenta que dúvidas sobre eficácia, efetividade e segurança já foram superadas, sendo a terapia gênica a melhor escolha clínica para os pacientes. Acredita que sejam cruciais as novas análises apresentadas de custo-efetividade e impacto orçamentário, ainda que novos dados não tenham sido acrescentados. Questionou-se, nos cenários rerepresentados, o nusinersena estaria dominado e perguntou sobre a dominância estendida do risdiplam, questionando qual seria a relação de custo-efetividade de cada uma das tecnologias. A empresa reforçou que não há dados nesta análise adicional que já não tenham sido incluídos no dossiê inicial. O que se fez foi adicionar no gráfico a análise de fronteira de eficiência, com os mesmos dados submetidos previamente. O “plano de custo-efetividade” recém-apresentado mostra um resultado de 800 mil reais por QALY ganho no uso da terapia gênica. Em resumo, a relação de custo-efetividade da terapia em pauta *versus* nusinersena seria de RCEI 883.587 reais/QALY, enquanto *versus* risdiplam resultaria em uma RCEI de 766.549 reais por QALY. O representante do Conass acredita que a comparação apresentada é adequada e capaz de demonstrar que a tecnologia em análise é mais custo-efetiva em relação ao nusinersena. Entende que há um investimento maior que resulta em mais QALYs, portanto a questão que determinaria a tomada de decisão, em sua opinião, se prende ao impacto orçamentário e questiona o valor. Em resposta, a empresa esclarece que, em cinco anos de uso do onasemnogeno abeparvoveque, observa-se um impacto orçamentário incremental de 1,8 bilhão de reais, comparado ao cenário com e sem a tecnologia no SUS, considerando o número de pacientes calculado até dois anos de idade. Duas grandes variáveis citadas seriam a dinâmica de custo das três terapias (dose única pra onasemnogeno; o nusinersena tem custo maior no primeiro ano e depois estabiliza; o risdiplam tem custo menor no primeiro ano, mas é crescente à medida que o paciente aumenta de peso); e a dinâmica de sobrevida (maior sobrevida com o uso de onasemnogeno abeparvoveque). Segundo a empresa, o paciente deixa de gerar gasto com medicamentos outros porque morreria antes e, portanto, na análise, essas tecnologias ficam mais baratas. Na estratégia demonstrada, foram equalizadas as sobrevidas das coortes entre as três tecnologias, demonstrando que, em oito anos, o onasemnogeno traz economia para o Sistema. Em seguida, o representante do Conass comentou que o momento presente vale mais do que a proposta futura de economia citada e sugere à empresa compartilhar com o Plenário da Conitec o custo do ponto de vista de hoje e expor qual o custo-oportunidade para os pacientes. Em resposta, a empresa disse que entende que a inclusão de marcos motores para o uso da tecnologia é importante e respondeu à questão de custo-oportunidade. O consultor do Nats/UERJ comentou sobre a análise exposta pela empresa. A respeito dos valores expostos, foram apresentados os mesmos valores e mesmos valores de ICER. Esclareceu que o que a

empresa fez foi adicionar a terapia de suporte separadamente à comparação nas estratégias de cada uma das tecnologias. No entanto, em nenhuma estratégia apresentada foi comparado o onasemnogeno *versus* as outras tecnologias, juntas. De acordo com o consultor, as análises separadas como foram apresentadas têm uma limitação metodológica. Existe intrinsecamente uma relação de custo-efetividade entre nusinersen e risdiplam, mas a fronteira de eficiência demonstrada não considera igualdade das três tecnologias, comparativamente. Para ele, o custo-oportunidade só poderia ser medido num cenário em que há comparação entre as três tecnologias. Para a tomada de decisão, perde-se a noção de qual seria o custo adicional diante das tecnologias já adicionadas. Chama atenção o momento no qual o onasemnogeno começa a apresentar economia (em aproximadamente oito anos), porque, no documento posto à consulta pública, o gráfico apresentado considerou um horizonte de 12 anos. Enfim, questionou se isso teria relação com os 3% de desconto apresentado à presente reunião. A empresa reiterou que não foram feitas novas análises, mas apenas a inclusão de uma performance de análise de fronteira de eficiência. Esclareceu que foram apresentados no dossier inicial dois modelos separados, porque a empresa entendeu que foi a melhor análise com os dados disponíveis na literatura e que há poucos dados que comparam as três tecnologias entre si. Outra limitação apontada seria quanto a modelagem do número de pacientes (população elegível), por isso a estratégia adotada foi considerada a melhor forma considerada para endereçar a análise. Sobre a diferença de oito para 12 anos de benefícios econômicos observados, foi justificada como equivalência tributária entre as tecnologias. Enfim, o consultor do Nats/UERJ finalizou comentando que entendia que a empresa não saberia informar qual seria a custo-efetividade entre as tecnologias e, portanto, seria inadequado comparar todas as tecnologias na mesma análise. A empresa complementou que as limitações a rigor justificam os fatos e que foram utilizados os melhores dados disponíveis na literatura para o modelo. Acrescentou outro ponto: independentemente do plano de custo-efetividade adotado, a RCEI resulta em torno de 800 mil reais/por QALY, menor do que as razões de custo-efetividade observados nas análises das tecnologias já incorporadas no SUS. O representante do Conass perguntou ao consultor do Nats/UERJ sobre a impossibilidade de as tecnologias serem todas comparadas aos cuidados de suporte, qual o motivo de elas não poderem ser colocadas na mesma fronteira de eficiência, se em seu julgamento concluiu que haveria alta probabilidade de mudança da conclusão pelo método apresentado. O consultor comentou sobre a diferença da população de cada estudo das diferentes tecnologias, entendendo que faz sentido colocar tudo na mesma fronteira, mas deve-se considerar que essa comparação feita teria um viés de imprecisão, obrigatoriamente. Para ele, as razões de custo-efetividade separadas não informam para o tomador de decisão o

benefício incremental diante do que já está incorporado. O representante do Conass então concordou com as ponderações, mas manifestou que achava que, ainda assim, havia validade nos dados que foram apresentados, pois haveria as mesmas incertezas em qualquer uma das estratégias. A presidente da Comissão concordou; consulta a RCEI de nusinersena, resultando em 1,4 milhão por QALY na época em que a tecnologia foi incorporada. O consultor faz uma ressalva sobre o horizonte temporal dos Relatórios de Recomendação, que são diferentes. Quando se iguala o horizonte de análise das três tecnologias, a RCEI se aproxima bastante, subindo de 800 mil para a casa dos milhões. Então, a empresa comenta que usou as metodologias do MS e de órgãos internacionais. Para ela, não haveria motivo para considerar um horizonte de 25 anos ou qualquer outro tempo específico, porque a doença não seria curada. Portanto, acreditam que horizonte mais correto possível (*lifetime*) foi o empregado na proposta. O Consultor do Nats/UERJ concorda que a estratégia adotada pela empresa está correta; no entanto, não há cenários de horizontes *lifetime* para o nusinerseal e o risdiplam para comparar os resultados entre os três. A seguir, a representante do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE) comentou sobre a importância de o PCDT deixar bem claro os critérios de tratamento dos pacientes. Perguntou sobre a disponibilidade do teste de vírus *adeno-associado*. Além disso, para ela a proposta está 75 mil reais acima do que ocorre por vias judiciais. Questiona também quais seriam os centros de atendimento dos pacientes e por quê há estados em que não há estabelecimentos credenciados para o atendimento, pois, havendo necessidade de viagem dos pacientes, custos incrementais não foram considerados na proposta apresentada. Sobre o preço, a empresa comentou que ele não é superior ao praticado em vias judiciais. Sobre o teste, a empresa acrescentou que o ACR inclui o custeio dele. Além disso, comenta sobre os centros já habilitados, sendo sete no total, não havendo custo adicional para a incorporação da nova tecnologia. Sobre a definição dos marcos motores, a proposta foi revisada e percebeu-se que seria viável. Representante da SCTIE comentou sobre o cenário em que o onasemnogeno abeparvoveque estava sendo avaliado. Falou sobre a história natural da doença e a importância do momento de administração dos tratamentos. Refletiu sobre a necessidade não atendida em relação às respostas bulbaras. Esclarece que a tecnologia não é substitutiva, mas, se incluída no SUS para crianças de até 6 meses de idade e AME tipo 1, não haveria oportunidade de pacientes mais velhos utilizarem. Para ela, havia expectativa de que a incorporação da terapia resultaria em substituição dos outros medicamentos, o que não deveria ocorrer na prática. A empresa comentou sobre a proposta, informando que estava aberta a ouvir quais seriam os benefícios mais bem endereçados para os estudos disponíveis e análises apresentadas. Sobre a terapia adicional com nusinersena após terapia gênica, reforçou que não

há evidências sobre isso na literatura, sendo essa uma prática clínica adotada pela família e pelos médicos. Enfim, comentou sobre o tempo do tratamento, que é crítico para a observância de melhores desfechos terapêuticos. A empresa entendeu que não existe cenário em que o onasemnogeno abeparvoveque seria substitutivo das tecnologias já disponíveis. Enumerou os centros de atendimento especializados que hoje aplicam a terapia e comentou que a definição final será determinada pelo MS, não sendo este um fator contemplado pela proposta de ACR. Após a saída da empresa da reunião, o consultor do Nats/UERJ apresentou um resumo da proposta, comentando criticamente as evidências clínicas. Comentou sobre a precocidade do diagnóstico que ocorre nos estudos pivotais do onasemnogeno e não nos outros. Acrescentou que a comparação indireta feita e apresentada resolve o problema de comparação, mas não resolve a incerteza dos resultados. Resumiu a análise de certeza de evidência pela metodologia GRADE, que penaliza a evidência indireta, principalmente. Comentou sobre o tempo de seguimento curto dos estudos e também sobre o estudo SP1NT, adicionado à CP, mas que não resultou em modificações da avaliação das evidências apreciadas pela Comissão. Sobre o estudo, resumiu que se trata de duas coortes consideradas no estudo, de pacientes com 18 meses e ainda sem sintomas, que sobrevivem ao final do estudo e livres de ventilação mecânica. A elevação das transaminases foi observada em mais de 5 vezes do desvio padrão e, quanto à qualidade da evidência desses estudos, foi considerada baixa para desfechos de eficácia e segurança. Apresentou resumidamente os valores calculados na análise econômica (RCEI de R\$ 88.3586/QALY) e impacto orçamentário (1 ano = R\$ 347 milhões a R\$ 493 milhões / 5 anos = R\$ 2.851.704.927 para aproximadamente 410 pacientes. Comentou sobre o horizonte temporal dos estudos, que foi diferente, e citou os dados que a INAME apresentou sobre o monitoramento de três pacientes que morreram no decurso da CP. Metodologicamente, o recomendado a ser adotado como horizonte seria o *lifetime*, mas por esse motivo as outras alternativas terapêuticas são desfavorecidas, pois foram modeladas em horizontes menores. Foi demonstrada a atualização sobre os dados apresentados pela INAME à CP. Em seguida, a presidente da Comissão comentou sobre os dados de óbito de pacientes que fizeram uso da terapia gênica, questionados à Anvisa. A Coordenadora-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde apresentou os dados enviados por essa Agência, com informações sobre os eventos adversos graves: parada cardíaca, parada respiratória e pneumonia. Foram recebidas duas notas técnicas da Anvisa em que se refere que há um termo para que a empresa conduza estudos e atualize os dados constantemente junto a ela. Dentre os riscos identificados do medicamento, em bula, a hepatotoxicidade teria maior destaque e necessitaria de monitoramento. Entre os 2.580 pacientes que receberam a terapia gênica no mundo até julho de 2022, 110 são brasileiros.

e quatro destes tiveram desfechos fatais. Os documentos concluem que os riscos são monitoráveis e controláveis. A gerência de farmacovigilância reportou 29 notificações, sendo três com desfecho fatal, mas há uma ausência de informações para a adequada avaliação da causalidade desses óbitos. Frente às informações prestadas, a Anvisa considera que o perfil de benefício-risco do medicamento se mantém inalterado. A representante da SAES comentou que acha os dados apresentados muito frágeis, baseada nas justificativas apontadas pelo consultor do Nats/UERJ. Demonstrou preocupação no uso do nusinersena após a terapia gênica, tornando-se uma prática clínica vigente, embora não recomendada. Comparou o cenário apresentado com o de judicialização do nusinersena e considerou que os médicos estariam propondo a prescrição do nusinersena como tratamento adjuvante à terapia gênica, erroneamente, pela falta de estudos e de evidência. Enfim, questionou o uso do termo “doença rara”, como vem fazendo, pois não se especifica uma doença por sua incidência ou prevalência, mas por suas características nosológicas. A presidente da Comissão comentou sobre o uso do termo, implementado pela política de doenças raras e justifica o uso para a demanda atual. O representante do Conass apontou a dificuldade de se tomar uma decisão baseada exclusivamente no custo-efetividade e impacto orçamentário da tecnologia. Para ele, a Conitec recomenda, mas os uso e decisão final são do gestor. A presidente da Comissão comentou sobre a segurança e efetividade da tecnologia, sendo o impacto financeiro o fator de maior importância para a decisão. Admite que o diagnóstico da doença é difícil de ser feito até 6 meses de idade e, apesar de a empresa e a bula indicarem o uso até 2 anos de idade, as evidências não mostram isso; além disso, elas seriam frágeis para uma população de até 6 meses. O representante do Conasems comentou sobre a complexidade da demanda, que as decisões não poderiam ser meramente técnicas, mas também de cunho político. Questionou novamente o processo de incorporação, pois houve uma alocação de orçamento muito grande com nusinersena, incremento com o risdiplam e então previa um cenário de um grande incremento com a incorporação do onasemnogeno. Questionou sobre o valor global de todos esses processos e sobre o recorte das evidências. Concordou que a tecnologia é segura e eficaz, mas limita a decisão baseada na custo-efetividade e impacto orçamentário. Destaca que a rigor como não há estudo de superioridade entre as tecnologias deveriam competir no mesmo orçamento, e não ter incremento, mas que o compartilhamento de risco deveria atentar para equilibrar este cenário. Representante do Conass comentou sobre os critérios que tenta utilizar para racionalizar uma recomendação, em apoio aos questionamentos ainda levantados pelos demais membros do Plenário. O especialista convidado pediu a palavra e declara conflito de interesse, por ser um dos responsáveis pelos estudos pivotais da terapia gênica. Ressaltou que a

atualização do PCDT poderia priorizar os casos que mais se beneficiariam da terapia, considerando especialmente idade do paciente. Assim, a presidente da Comissão fez um resumo breve de todas as considerações levantadas e propôs recomendar a incorporação da tecnologia para aqueles pacientes com AME tipo 1, sem necessidade de ventilação mecânica e menores de seis meses de idade. Seguiram-se as votações dos demais membros, aqueles que votaram favoravelmente foram: SCTIE, CNS, SE, ANS, Anvisa (comenta sobre os benefícios na função bulbar, embora haja incertezas da AIO), Conasems (solicita registrar o problema de folgas orçamentárias, portanto, o benefício deveria ser comprovado – de acordo com os critérios citados) e CFM. Os representantes da SAES (justificativa baseada no todo questionado e no custo-oportunidade) e Conass (justificativa baseada no custo-oportunidade) votaram desfavoravelmente à recomendação de incorporação. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação final:** Os membros do Plenário, presentes à 115ª Reunião Ordinária da Conitec, dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar incorporação ao SUS da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque, indicada para o tratamento pacientes pediátricos de até 6 meses de idade com atrofia muscular espinhal tipo 1 que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco. Foi assinado o registro de deliberação nº 790/2022.

**Retorno de consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para deliberação final (recomendação final da Conitec)**

**Título do tema:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.

**Solicitação:** Atualização.

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

**Origem da demanda:** Periodicidade para atualização dos PCDT - Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011.

**Apreciação inicial do PCDT:** Os membros presentes à 113ª 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 Dor Crônica. Consulta Pública (CP) nº 74/2022, disponibilizada no período de 03 a 22 de novembro de 2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 74/2022 feita por** representante do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). A representante informou que foram

recebidas 44 (quarenta e quatro) contribuições, sendo todas advindas de pessoa física. A proposta de PCDT foi avaliada como muito boa (59%), boa (14%), regular (2%), ruim (7%) e muito ruim (18%). Os principais comentários e contribuições recebidos referiam-se à incorporação de medicamentos e procedimentos no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a inclusão de códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) no Protocolo. Com base nas contribuições enviadas, foram realizadas alterações no texto do Protocolo quanto à definição de dor crônica, aos cuidados paliativos na dor crônica, ao diagnóstico de dor neuropática e aos mecanismos de dor envolvidos na osteoartrite. O trecho “Assim, considerando o paciente em sua perspectiva integral, a Atenção Primária à Saúde (APS) assume papel fundamental no cuidado paliativo e no controle da dor” foi alterado para “Assim, considerando o paciente em sua perspectiva integral, a Atenção Primária à Saúde (APS) assume papel fundamental no cuidado paliativo e no controle da dor, por meio de condutas não medicamentosas e medicamentosas”. Também foram incluídas informações sobre a dor neuropática e os critérios clínicos atuais para o seu diagnóstico, além da necessidade de sua confirmação por exames complementares e dos possíveis mecanismos de dor envolvidos na osteoartrite. Foi excluído o trecho em que a dor crônica era relatada como uma doença por si. Após apresentação das contribuições, a representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) observou que o cuidado paliativo inclui tratamento medicamentoso a depender da necessidade do paciente e sugeriu que fosse um subitem de tratamento do Protocolo, o que foi corroborado pelo representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) e acatado pelo Grupo Elaborador. Adicionalmente, os especialistas explicaram que, conforme a 11<sup>a</sup> revisão da CID, ainda não adotada oficialmente no Brasil, a dor crônica é uma doença e não um sintoma e comentaram que o diagnóstico da dor neuropática é essencialmente clínico, de modo que a exigência de exames complementares poderia ser uma barreira de atendimento. O grupo elaborador pontuou que os especialistas seriam consultados para realizar as adequações necessárias. Nenhum membro do Plenário relatou conflito de interesses relacionados ao tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica atualizado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 791/2022.

**Apreciação inicial da ampliação de uso do procedimento Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico da insuficiência cardíaca em pacientes de 18 a 44 anos.**

**Título do tema:** Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico da Insuficiência Cardíaca em pacientes de 18 a 44 anos.

**Tecnologia:** Procedimento Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP).

**Indicação:** Diagnóstico da insuficiência cardíaca em pacientes de 18 a 44 anos.

**Solicitação:** Ampliação de Uso.

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

**Apresentação:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/MS).

**ATA:** O técnico do DGITS informou que a demanda atende as indicações das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida no que tange ao diagnóstico da insuficiência cardíaca (IC) e ao critério para utilização de sacubitril/valsartana. Esclareceu que atualmente o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) consta no SUS para pacientes com idade acima de 45 anos, mas que sacubitril/valsartana está disponível no SUS para pacientes com idade acima de 18 anos. Destacou que para a ampliação de uso do procedimento BNP em pacientes de 18 a 44 anos foi estimado o impacto orçamentário por meio da demanda aferida, considerando a produção ambulatorial do BNP no SUS, a disponibilização do sacubitril/valsartana no SUS, a quantidade de estabelecimentos que registram o procedimento BNP no SUS, a incidência da IC em adultos jovens e acima de 65 anos por meio da literatura e o custo de R\$ 27,00 do procedimento BNP conforme Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Enfatizou a diferença entre o número de pacientes maiores de 45 anos estimado pelo método epidemiológico na incorporação da dosagem de peptídeos natriuréticos em 2018, de cerca de 1.196.000 para o ano de 2022, diante da produção ambulatorial do procedimento BNP registrado no SUS, de cerca de 12.200 no ano de 2022. Na análise de impacto orçamentário, para uma população estimada entre 3.588 pacientes em 2023 e 3.634 pacientes em 2027, a ampliação de uso da dosagem de BNP para a faixa etária de 18 a 44 anos foi de aproximadamente R\$ 100 mil por ano, totalizando em cerca de R\$ 500 mil no período de cinco anos. A colaboradora do DGITS informou que foram identificadas quatro tecnologias para a dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B no monitoramento do horizonte tecnológico, um pelo método de fluorescência, um por imunoensaio e dois testes rápidos que podem ser utilizados no ponto de atendimento (*point of care*), sendo que os dois primeiros já possuem registro na Anvisa. O Plenário da Conitec considerou questões como: (i) a transferência de recursos do gestor federal a partir do impacto orçamentário estimado na incorporação do procedimento BNP diante do que foi registrado como produção ambulatorial do SUS; (ii) o impacto orçamentário estimado com a ampliação de uso para a faixa etária de 18 a 44 anos que

não considerou as ecocardiografias evitadas com o resultado negativo da dosagem dos peptídeos natriuréticos; (iii) o valor da dosagem no BNP descrito na tabela de procedimentos do SUS, que corresponde ao repasse do gestor federal, frente ao valor do que os demais gestores pagam pelo procedimento; (iv) a necessidade de se adequar a faixa etária do procedimento BNP e NT-ProBNP na tabela do SUS; e (v) a discrepância dos valores de impacto orçamentário entre a estimativa epidemiológica da população e a demanda aferida. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 115ª Reunião Ordinária realizada dia 01 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do procedimento Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico da insuficiência cardíaca em pacientes de 18 a 44 anos. Considerou-se a necessidade de se adequar a faixa etária da dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

#### **Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida**

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

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

**Origem da demanda:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

**Apresentação inicial:** Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) e por representante do Grupo Elaborador.

**Ata:** A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) contextualizou que a demanda de atualização das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, publicadas por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 17, de 18 de novembro de 2020, ocorreu em razão da incorporação do medicamento dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE<40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 63/2022. Foi informado que a atualização focou na orientação sobre o uso de dapagliflozina e na ampliação

de idade para realização do exame de dosagem de peptídeos natriuréticos, necessário para o cumprimento dos critérios de inclusão do medicamento sacubitril valsartana. Ainda, o tema foi apreciado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT à sua 104ª Reunião Ordinária, ocorrida em novembro de 2022, com a participação de representantes da SCTIE, da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), e, durante essa reunião, foi solicitada a alteração do formato do documento de Diretrizes Brasileiras para Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Em seguida, a representante do Grupo Elaborador apresentou as principais alterações do documento. Os critérios de inclusão foram atualizados para contemplar adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida, definida como fração de ejeção < 40%. Também foram incluídos critérios específicos para uso de dapaglifozina e sacubitril valsartana, conforme as condicionantes das respectivas portarias de incorporação. Não houve alterações na seção Tratamento não medicamentoso. Já na seção Tratamento Medicamentoso, foi incluído um tópico de adesão medicamentosa e foram incluídas orientações sobre o uso de dapaglifozina. Sobre o algoritmo de tratamento, caso o paciente atenda aos critérios de uso de ambos os medicamentos, foi proposto o uso de sacubitril valsartana ou de dapaglifozina e, caso os pacientes se mantenham sintomáticos, o prescritor poderia considerar o uso simultâneo dos dois medicamentos. Ainda, considerando as semelhanças nos critérios de inclusão dos ensaios clínicos de sacubitril valsartana e dapaglifozina, foi informado que o painel de especialistas sugeriu harmonizar os critérios de indicação de uso de ambos os medicamentos, com a solicitação de posterior avaliação da ampliação de uso de sacubitril valsartana pela Conitec. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questionou o por quê de a dapaglifozina ser utilizada apenas por pacientes refratários já que possui bom fator prognóstico e também a equivalência de sacubitril valsartana e de dapaglifozina, citando que o estudo PARADIGM possui um viés, já que o grupo que não utilizou o sacubitril valsartana foi tratado com vasodilatador diferente do grupo que o utilizou, e afirmou que seria necessário reavaliar o sacubitril valsartana mas não para ampliar seu uso. A representante da SAES informou que essa Secretaria já havia solicitado a revisão da decisão de incorporação desse medicamento, após questionamento do Instituto Nacional de Cardiologia quanto à sua incorporação no SUS. O especialista do Grupo Elaborador respondeu que o termo refratário não seria correto e que o Protocolo define os pacientes como sintomáticos apesar do uso de terapia padrão. Acrescentou que foi proposto que, inicialmente, os pacientes sintomáticos utilizem dapaglifozina ou sacubitril valsartana, e que, em caso de persistência dos sintomas, associem-

se os dois medicamentos. Ressaltou que os critérios de inclusão dos estudos dos dois medicamentos são iguais, não havendo razão para restrição de uso de sacubitril valsartana a uma população baseada em análise de subgrupo, e que os especialistas entenderam haver uma sub-utilização de sacubitril valsartana devido a essa restrição. O representante do Conass defendeu a restrição devido ao menor nível de evidência, acrescentando que a menor utilização poderia ser resultado de uma crítica da sociedade médica. O especialista do Grupo Elaborador comentou que os estudos referentes aos medicamentos apresentavam intervalos de confiança iguais e NNT idênticos, mas que entendia o comentário sobre o diferente viés entre os grupos. O representante do Conass comentou que esse viés não foi respondido por estudos posteriores e questionou o uso de dapaglifozina por pacientes sintomáticos. O especialista do Grupo Elaborador comentou que os estudos foram feitos com essa população e que o Protocolo utiliza os mesmos critérios, sendo estes menos restritivos para a dapaglifozina do que para o sacubitril valsartana. A representante do Grupo Elaborador comentou que a evidência é oriunda de populações semelhantes e que as decisões de incorporação de ambos os medicamentos condicionam seu uso a pacientes sintomáticos. Lembrou que, inicialmente, a recomendação da Conitec foi desfavorável à incorporação de sacubitril valsartana, tendo sido alterada após a Consulta Pública, para uma população restrita após análise de subgrupo, com menor impacto orçamentário. Ressaltou que esse impacto seria alterado, uma vez que parte da população passaria a utilizar dapaglifozina agora. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) pontuou que o fluxograma aponta que o paciente pode utilizar dapaglifozina e sacubitril valsartana como alternativas, embora a dapaglifozina devesse ser a primeira alternativa terapêutica a ser utilizada. A representante do Grupo Elaborador respondeu que os critérios de inclusão para ambos os medicamentos são diferentes e estavam descritos nas legendas, salientando que, caso o paciente atendesse aos critérios de uso de ambos, caberia ao prescritor definir qual seria utilizado, uma vez que não foi feita avaliação econômica para definir qual seria mais custo efetivo. O representante do CFM pontuou novamente que a dapaglifozina deveria ser a primeira opção devido ao impacto orçamentário menor. O representante do Conass concordou, salientando que os critérios de inclusão de ensaios clínicos não poderiam ser reproduzidos no Protocolo. O especialista do Grupo Elaborador comentou que o fluxograma proposto não se assemelha ao de outras diretrizes e que é mais racional preconizar o uso de medicamentos com pacientes em maior risco (BNP elevado e que apresentam sintomas). Acrescentou que o uso ampliado de dapaglifozina ou de sacubitril valsartana não é adequado, que já existe relato de terapia quádrupla e que, como os critérios de uso de dapaglifozina são mais amplos, na prática ele será utilizado como primeira escolha pela maioria da população. Os

representantes do CFM e do Conass reforçaram que a dapaglifozina deveria ser utilizada como primeira escolha, devido ao menor custo e maior comodidade de uso. O especialista do Grupo Elaborador respondeu que nenhuma diretriz preconiza o uso de dapaglifozina antes ou depois de sacubitril valsartana e que ambos os medicamentos são eficazes mesmo sem que sejam utilizados em associação, o que foi considerado no algoritmo definido por consenso pelos especialistas. O representante do CFM comentou que se o sacubitril valsartana não possui eficácia superior, é mais caro e menos cômodo do que dapaglifozina, a prioridade de utilização seria da dapaglifozina, e a representante da SAES ressaltou que isso, inclusive, facilitaria o planejamento pelos gestores. A representante da SCTIE concordou. O especialista do Grupo Elaborador respondeu que tal definição necessitaria de análise própria, por não haver evidência que a justifique. A representante da SAES respondeu que não havia evidência que comparasse sacubitril valsartana e dapaglifozina, tanto para superioridade como para equivalência e que, assim, caberia ao gestor essa definição e sugeriu que pacientes sintomáticos em uso de dapaglifozina deveriam adicionar sacubitril valsartana ou substituir dapaglifozina e IECA ou ARA II por sacubitril valsartana. O representante do CFM concordou que essa decisão caberia ao gestor. A representante da SCTIE comentou que dapaglifozina já estava disponível na Farmácia Popular e concordou com a proposta da SAES. O representante da Anvisa sugeriu acrescentar no Protocolo os fatores para definição da hierarquia no tratamento. O especialista do Grupo Elaborador pontuou que outros países não definem o uso de dapaglifozina acima do sacubitril valsartana e que essa decisão não seguia a opinião dos especialistas. A representante da SAES respondeu que o Plenário estava apenas definindo a sequência terapêutica. O representante do CFM destacou a diferença de preços de ambos os medicamentos no Brasil e no mundo. O representante do Conass comentou que o Protocolo é voltado ao Sistema Único de Saúde e deve considerar a eficácia, a comodidade e o custo, acrescentando que, se houvesse evidência de superioridade, o fluxograma proposto seria diferente. A representante da SAES sugeriu a revisão da incorporação do sacubitril valsartana e não apenas avaliação da ampliação do seu uso. A representante do Grupo Elaborador informou que a avaliação econômica não se restringe ao preço do medicamento e informou o preço unitário de sacubitril valsartana 100 mg e dapaglifozina 10 mg. O representante do CFM pontuou que essa não é a dose máxima de sacubitril valsartana e que este medicamento é utilizado duas vezes ao dia enquanto a dapaglifozina é utilizado apenas uma vez ao dia, de modo que o custo do tratamento com sacubitril valsartana seria seis vezes maior que o de dapaglifozina. O representante do Conass afirmou que se a premissa é eficácia igual, por uma custo-minimização, a dapaglifozina seria a primeira escolha. A representante da SCTIE concordou. Após discussão, o Plenário recomendou

a alteração do algoritmo de tratamento, incluindo a dapaglifozina como primeira opção e, em caso de manutenção dos sintomas, adição de sacubitril valsartana ou substituição de dapaglifozina e IECA ou ARA II por sacubitril valsartana.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

#### Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 –

##### Capítulo 2: Tratamento medicamentoso

**Solicitação:** Atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. Capítulo 2: Tratamento medicamentoso.

**Demandante:** Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Despacho nº 78, de 13 de abril de 2022; Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022; Portaria SCTIE/MS nº101, de 09 de setembro de 2022.

**Apresentação inicial do PCDT:** Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e pelo pesquisador do Grupo Elaborador do Hospital Moinhos de Vento (HMV).

**Ata:** A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) contextualizou que a atualização do documento atendeu ao Despacho nº 78, de 13 de abril de 2022, o qual determinou a atualização das Diretrizes a fim de contemplar a incorporação do baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022, bem como a incorporação do tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados, conforme a Portaria SCTIE/MS nº101, de 09 de setembro de 2022. A demanda da atualização do documento foi atribuída ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Ventos (Nats-HMV) e, após levantamento e síntese das evidências, foi realizada reunião de recomendação, em 31 de outubro de 2022, com a participação de especialistas em clínica médica, medicina intensiva, cirurgia vascular e endovascular, bem como metodologistas do HMV e representantes do Ministério da Saúde (MS). O documento foi apreciado à 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, ocorrida em 22 de novembro de 2022, com a participação de representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Atenção Primária a Saúde (SAPS), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), sendo aprovado o



encaminhamento das Diretrizes para avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Na sequência, o especialista esclareceu que as referidas Diretrizes fazem parte de um conjunto de documentos que versam sobre o cuidado dos pacientes com covid-19 e que, desde a apresentação da sua primeira versão, surgiram novas evidências que justificavam a sua atualização. O representante do Nats-HMV apresentou as recomendações do documento vigente e informou que, para a atualização, o Grupo Elaborador revisou a literatura, a fim de verificar quais recomendações estavam potencialmente desatualizadas. Assim, as recomendações identificadas como desatualizadas foram objeto de nova busca de evidências e de discussão com especialistas. Para antimicrobianos, azitromicina, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir e plasma convalescente, não foram identificadas evidências que alterassem o entendimento anterior do painel de especialistas, sendo mantidas as recomendações. Além de emitir recomendação para a tecnologia em saúde não contemplada na primeira versão das Diretrizes (baricitinibe), o painel de especialistas atualizou as recomendações para anticoagulantes, casirivimabe + imdevimabe, rendesivir e tocilizumabe. Um resumo das recomendações terapêuticas para pacientes hospitalizados com covid-19 foi apresentado, segundo as diferentes necessidades de uso de oxigênio suplementar. Destacou-se que foi seguida a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para classificação da certeza da evidência e força da recomendação. Foram destacadas as tecnologias cujas recomendações foram atualizadas. Sobre os anticoagulantes, as Diretrizes: i) recomendam o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos com covid-19; ii) sugerem utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos hospitalizados com covid-19. Para o rendesivir, não o utilizar para pacientes hospitalizados com covid-19 e, apesar de busca atualizada das evidências, esta recomendação não foi alterada. Quanto ao tocilizumabe, destacou-se que, devido à ausência de evidências de sua utilização por pacientes que não estão em uso de oxigênio suplementar, não foi possível recomendar. No entanto, sugeriu-se: utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo; utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva; e não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpóral (ECMO). Para o baricitinibe, sugeriu-se não utilizar em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar; sugeriu-se não utilizar em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo

e sugeriu-se utilizar em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva. Para o baricitinibe, em que pese a incorporação também preconizar seu uso por pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, as Diretrizes sugerem não o utilizar nessa população dada as evidências que não demonstraram seu benefício. Após a apresentação, a representante da SAES questionou se o fondaparinux foi avaliado e recomendado e como seria trabalhada a recomendação do baricitinibe, uma vez que as Diretrizes apresentam uma recomendação mais restrita do que a realizada pela Conitec. O representante do Grupo Elaborador respondeu que fondaparinux seria utilizado em situações em que a heparina ou enoxaparina não fossem indicadas, estando disponível conforme padronização nos hospitais. Em relação ao baricitinibe, destacou que durante a avaliação inicial de incorporação pela Conitec ainda não havia os resultados do estudo RECOVERY que, mesmo em conjunto com os resultados dos outros estudos, não demonstrou benefício para pacientes com Covid-19 em oxigênio suplementar em baixo fluxo, já sendo essa população atendida pelo tocilizumabe. Ressaltou que não havia recomendação de uso por pacientes em ventilação mecânica, uma vez que o medicamento não está incorporado para essa população, tendo sido apenas destacado que há um potencial benefício nesses casos. Por fim, ressaltou que as Diretrizes têm caráter apenas orientador. A representante da SCTIE complementou que a recomendação sobre anticoagulantes já constava na primeira versão das Diretrizes e que o texto destacou a possibilidade do uso de baricitinibe conforme sua incorporação, podendo ser realizada nova avaliação para excluir a indicação do baricitinibe para paciente com Covid-19 em uso de oxigênio em baixo fluxo no SUS. A representante da SAES questionou se poderia ser elaborada uma nota técnica consubstanciada ou se deveria ser realizada nova avaliação sobre a referida indicação, a fim de harmonizar os documentos. A representante da SCTIE explicou que não poderia ser uma nota técnica, mas um relatório simplificado, podendo contemplar também a indicação para pacientes com Covid-19 em ventilação invasiva em que há resultado favorável. O representante do Grupo Elaborador compartilhou o trecho sobre o baricitinibe que consta nas Diretrizes. O representante da Anvisa questionou se a recomendação do baricitinibe diferia da indicação recomendada em bula. O representante do Grupo Elaborador esclareceu que as Diretrizes sugerem restringir o uso do baricitinibe apenas para pacientes com Covid-19 em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva e que as Diretrizes apontam, sem recomendação, o potencial benefício do uso em população com ventilação mecânica ou ECMO. Ao final, decidiu-se que a consulta pública seria por apenas dez dias.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização das

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. Capítulo 2:  
Tratamento medicamentoso.

**Apresentação das contribuições de consulta pública tafamidis meglumina para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade**

**Título do tema:** Tafamidis meglumina para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

**Tecnologia:** Tafamidis Meglumina (Vyndaqel®).

**Indicação:** Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

**Solicitação:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do plenário presentes à 113<sup>a</sup> reunião ordinária, realizada dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS. Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, com boa evidência, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, visto as incertezas relacionadas a população elegível.

**Consulta Pública (CP) nº 77/2022:** Disponibilizada no período de 08/11/2022 a 28/11/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 77/2022:** Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

**ATA:** Inicialmente a empresa Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA. apresentou a demanda de acordo com os dados do relatório apresentados na apreciação inicial. Reforçou os dados de eficácia e os benefícios clínicos alcançados com o tafamidis meglumina, complementando com dados de estudos de coorte. Seguidos aos dados de eficácia e segurança foram apresentadas a análise econômica e o impacto orçamentário reforçando os dados disponibilizados no dossiê e apresentando um novo modelo de impacto orçamentário com modificação dos cálculos da população-alvo. Posteriormente, apresentaram uma proposta de compartilhamento de risco no

qual a empresa se compromete com o tratamento dos pacientes acima do valor calculado da população alvo de 15% e o desenvolvimento de estudo de dados epidemiológicos na população em tratamento. O plenário questionou a empresa em relação aos parâmetros utilizados no cálculo da população-alvo. A técnica do DGITIS iniciou a apresentação do retorno das contribuições da consulta pública. Foram recebidas no total 643 contribuições, sendo 478 advindas pelo formulário de experiência ou opinião e 165 pelo formulário técnico-científico. Das contribuições técnicas houve 4 de pessoa jurídica, sendo uma da empresa fabricante do medicamento. Cento e sessenta e quatro das contribuições técnicas discordaram da recomendação preliminar da Conitec e, das 478 contribuições de experiência e opinião, 476 também discordaram. A empresa fabricante fez contribuições relacionadas às evidências clínicas com dois estudos de coorte acrescentados ao Relatório, na avaliação econômica realizada e apresentou um novo cálculo de impacto orçamentário. A empresa também enviou a proposta de compartilhamento de risco e de estudo epidemiológico via consulta pública. Após a apresentação, o Plenário entendeu que, embora as evidências de eficácia e segurança estejam bem estabelecidas, não houve qualquer modificação no valor da razão de custo-efetividade incremental de R\$ 473.457,61 que estaria bem acima do limiar de custo-efetividade adotado para doenças raras de R\$120.000/QALY. Com este cenário, o Plenário optou por manter a recomendação inicial desfavorável à ampliação do uso do tafamidis meglumina.. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação final:** Os membros do plenário, presentes à 115ª Reunião Ordinária, realizada dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não ampliação de uso do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 792/2022.

**Retorno de consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para deliberação final (recomendação final Da Conitec)**

**Título do tema:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lipofuscinose Ceroide Neuronal Tipo 2.

**Solicitação:** Elaboração.

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

**Origem da demanda:** Processo administrativo para incorporação de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

**Apreciação inicial do PCDT:** Os membros presentes à 113ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lipofuscinose Ceroide Neuronal Tipo 2.

**Consulta Pública (CP) nº 72/2022, disponibilizada no período de 01 a 21 de novembro de 2022.**

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 72/2022 por:** Feita por representante do Grupo Elaborador do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A representante do Grupo Elaborador informou que foram recebidas 697 (seiscentos e noventa e sete) contribuições, sendo 690 (seiscentos e noventa) advindas de pessoa física e 7 (sete) de pessoas jurídicas. A proposta de PCDT foi avaliada como muito boa (9%), boa (2%), regular (1%), ruim (2%) e muito ruim (86%). Os principais comentários e contribuições recebidos eram referentes aos critérios de inclusão do Protocolo, além de contribuições e questionamentos sobre o uso de medicamentos e realização de exames e comentários gerais da importância do PCDT. Com base nas contribuições enviadas, os itens Diagnóstico e Critérios de elegibilidade foram alterados. A frase “Variantes patogênicas bialélicas identificadas no gene CLN2” foi alterada para “Variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS) bialélicas identificadas no gene CLN2”. Além disso, os escores dos domínios motor e linguagem da escala CLN2 para início do tratamento com alfacerliponase foram alterados, e o texto do PCDT foi revisado para consonância com os seguintes critérios: “os pacientes devem apresentar escore mínimo  $\geq 1$  no domínio motor e no domínio linguagem, e soma das pontuações dos domínios motor e linguagem na escala CLN2  $\geq 2$ ”. Adicionalmente, foram incluídas informações sobre o armazenamento do medicamento em posição vertical em um congelador na temperatura entre -25°C e -15°C. Após a apresentação das contribuições, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questionou se as temperaturas de armazenamento do medicamento poderiam dificultar a implementação do Protocolo. O Grupo Elaborador respondeu que as orientações foram inseridas no documento, mas que esse controle caberia à Assistência Farmacêutica. Ainda, a expectativa era de que os centros de referência possuam as condições necessárias para o armazenamento do medicamento. Nenhum membro do Plenário relatou conflito de interesses relacionados ao tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lipofuscinose Ceroide Neuronal Tipo 2. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 793/2022.

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hipertensão Pulmonar****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.**Apresentação inicial do PCDT:** Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde- DGITS e por representante do Grupo Elaborador (Hospital Alemão Oswaldo Cruz).

**Ata:** A técnica da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) iniciou a apresentação contextualizando o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hipertensão Pulmonar, cuja versão vigente é o PCDT - Hipertensão Arterial Pulmonar, publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014. Destacou-se que, à reunião de escopo, ocorrida em dezembro de 2019, discutiu-se a ampliação do escopo do PCDT para hipertensão pulmonar, corroborada por enquete da Conitec, em que foram estabelecidas perguntas de pesquisas para avaliação de tecnologias. Após avaliações pela Conitec, o medicamento riociguate obteve recomendação de não incorporação em março de 2022 e o medicamento selexipagote obteve recomendação de incorporação em agosto de 2021. Foi informado que a incorporação do selexipagote considerou seu uso em esquema de terapia tripla, apesar de o PCDT vigente preconizar apenas a monoterapia. Ainda, em junho de 2022, foi avaliada a associação de sildenafila e bentsentana, com recomendação de incorporação. Por fim, informou-se que o PCDT foi apreciado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em novembro de 2022. Na sequência, a representante do Grupo Elaborador apresentou o PCDT de Hipertensão Pulmonar, informando tratar-se de uma doença classificada em Hipertensão Arterial Pulmonar (grupo 1), Hipertensão Pulmonar devido à doença cardíaca esquerda (grupo 2), Hipertensão Pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipoxia (grupo 3), Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (grupo 4) e Hipertensão Pulmonar com mecanismos multifatorais ou desconhecidos (grupo 5). Foi informado que a estratégia terapêutica é definida conforme a classificação etiológica da doença, os grupos (1 a 5) e a estratificação de risco. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) pontuou que os tratamentos para hipertensão pulmonar têm uma eficácia mais concreta em termos de classe funcional do paciente e questionou se a decisão pela terapia dupla ou tripla seria baseada em prognóstico ou se o paciente utilizaria terapia dupla e, se não melhorasse, seriam adicionados medicamentos. O especialista respondeu que os estudos mais recentes mostram benefício da terapia combinada, independente da classe funcional e que, atualmente,

o paciente é avaliado considerando múltiplos parâmetros, por meio da estratificação de risco. Acrescentou que as ferramentas de avaliação de risco tentam prever o risco de o paciente morrer conforme os parâmetros avaliados e que o PCDT propõe quatro alternativas para essa estratificação. Relatou que o PCDT preconiza que pacientes que atinjam um bom risco devem manter o uso do medicamento e pacientes que não atinjam um bom risco devem acrescentar um medicamento. Ainda, segundo os especialistas, as evidências atuais apontam claramente que o tratamento combinado é superior à monoterapia, considerando desfechos duros, como mortalidade e internação. Após ampla discussão acerca das especificidades da doença e das evidências atuais dos tratamentos, o Protocolo foi aprovado para encaminhamento à consulta pública.

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

#### 1º de dezembro de 2022

<i>NOME</i>	<i>INSTITUIÇÃO</i>
Alexandre Martins de Lima	SE/MS
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Cláriça Rodrigues Soares	SCTIE/MS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Inez Pordeus Gadelha	SAES/MS
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