

Ata da 116ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

14 de março de 2023

Presentes: AMB, ANS, ANVISA, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES/MS, SAPS/MS, SECTICS/MS, SE/MS, SESAI/MS, SGTES/MS, SVSA/MS e NATS.

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.

Abertura do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Carlos Augusto Grabois Gadelha.

Assinatura das atas da 12ª e 13ª Reuniões Extraordinárias e da 115ª Reunião Ordinária da Conitec.

Apreciação pós audiência pública do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS.

Título da demanda: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1

Tecnologia: Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®)

Indicação: Tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR) em falha de tafamidis meglumina e pacientes em estágio 2.

Solicitação: Incorporação

Demandante: PTC Farmacêutica do Brasil LTDA

Apresentação das contribuições recebidas na Audiência Pública nº 05/2022 por: Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 110ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar

relacionada à transtirretina em pacientes em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1.

Recomendação Final da Conitec: Os membros do plenário da Conitec, presentes na 113^a Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram, por maioria simples não recomendar a incorporação no SUS de Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1. Para essa decisão, a Conitec considerou a restrição orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 776/2022.

Apresentação das contribuições de consulta pública da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

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

Tecnologia: Patisirana sódica.

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

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Specialty Pharma Goiás LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 114^a Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo e a elevada razão de custo-utilidade.

Consulta Pública (CP) nº97 /2022: Disponibilizada no período de 21 de dezembro de 2022 a 09 de janeiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº /2022 por: técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Representantes da Sanofi Medley Farmacêutica, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do

Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (NATS-Unifesp).

ATA: A Ata sobre as tecnologias Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®) e Patisirana sódica foram discutidas em conjunto pelo plenário. A reunião iniciou-se com a apresentação da técnica do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) contextualizando as duas demandas (Inotersena e Patisirana) que serão analisadas simultaneamente por serem indicadas para a mesma doença e população, explicou o fluxo que será realizado para à apreciação das demandas. Apresentou uma breve contextualização da doença polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina (PAF-TTR), do PCDT (Protocolo Clínico de Doenças Terapêuticas) e relembrou que este contempla apenas os pacientes em estágio 1, o qual está disponível o medicamento tafamidis meglumina. Foi informado que as empresas estão pleiteando a incorporação para a população em estágio 2 da doença e aos que falham ao uso de tafamidis no primeiro estágio da doença. Foi explicado o fluxo das demandas até o dia atual, informado que ambos os medicamentos teve a sua eficácia e segurança reconhecida pelos membros da Conitec, relembrou que inotersena teve como recomendação final a não incorporação no SUS (Sistema Único de Saúde) e que a Secretaria de Ciência e Tecnologia da época solicitou uma audiência pública para ouvir a sociedade sobre o tema, relatou que nesse período, pós recomendação final, a empresa apresentou algumas propostas de preço as quais serão apresentadas durante a apresentação das contribuições da audiência pública. Recordou que para o medicamento patisirana, será apresentado o retorno de consulta pública para a recomendação final da tecnologia, o qual também, teve recomendação preliminar como desfavorável a incorporação. Informou que em ambas as demandas a razão de custo-efetividade e o alto impacto orçamentário das tecnologias foram os determinantes para a recomendação desfavorável. Foi explicado que a empresa representando o medicamento patisirana submeteu a demanda no período de consulta pública do medicamento inotersena, e por isso essas duas demandas não foram analisadas simultaneamente na época, entretanto como foi solicitado a audiência pública para ouvir a sociedade sobre o tema, foi possível trazer as duas demandas juntas para que seja realizada a recomendação final de ambas. Informou o fluxo de apresentações, primeiramente a empresa PTC Farmacêutica fará a sua apresentação sobre o medicamento inotersena, após técnica do DGTIS trará as informações obtidas na audiência pública realizada para o inotersena, após a empresa Alnylam Farmacêutica do Brasil apresentará sobre o medicamento patisirana sódica, depois o NATS CCATES apresentará a consulta pública do patisirana e um PTC (Parecer Técnico Científico) realizado pelos técnicos do NATS comparando o dossiê das duas tecnologias, para que o plenário possa ter uma melhor

compreensão sobre a diferença entre as demandas e explicou que a sugestão seja que, a discussão ocorra apenas ao final de todas as apresentações e finalizou informando que está à disposição do plenário uma especialista sobre o tema para solucionar dúvidas que possam surgir durante o processo de decisão. Empresa PTC Farmacêutica agradece a oportunidade de esclarecer pontos da demanda, iniciou contextualizando a doença PAF-TTR e relembrando que é uma doença genética rara, progressiva e fatal que, se não tratada, tem uma expectativa de vida de 3 a 10 anos, relembrou o mecanismo de ação do medicamento inotersena, o qual tem a função de impedir a produção da proteína TTR. Recordou o estudo pivotal que avaliou a eficácia de inotersena, a qual já foi reconhecida pelo plenário. Relatou sobre o tratamento disponível no País e relembrou que existe uma parte da população dessa doença que está desassistida pelo SUS, relembrou os preços já propostos pela empresa ao Ministério da Saúde (MS) e recordou que durante a audiência pública foi solicitada pela antiga Secretaria de Ciência e Tecnologia da época, que a empresa tentasse melhorar os descontos ofertados contribuindo assim, com a sustentabilidade do SUS (Sistema Único de Saúde) e relatou que após discussões internas a PTC Farmacêutica conseguiu oferecer ao MS o desconto de 27% mais 10% de doação sobre toda compra realizada ou 37% de desconto sobre o PMVG sem impostos e demonstrou a aplicabilidade do desconto ofertado, a economia que a incorporação poderá gerar, considerando que 10% de portadores de PAF atualmente são desassistidos atualmente pelo PCDT. A empresa questionou que se considerar a quantidade de judicialização que já ocorre atualmente, a incorporação de inotersena gerará uma economia ao sistema de saúde e demonstrou que o impacto gerado daqui a cinco anos será referente ao que já é gasto com a metade da estimativa de pacientes que já fazem o uso de inotersena através do processo de judicialização e concluiu demonstrando os benefícios que o uso de inotersena têm aos pacientes. A empresa também reforçou o compromisso de manter o desconto ofertado enquanto perdurar a incorporação de inotersena. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) reconheceu o esforço da empresa em atender ao pedido feito pela antiga secretaria de Ciência e Tecnologia em fazer o máximo para trazer novas propostas de preços e relatou que ficou uma dúvida referente à quanto que esse desconto, essa diminuição do impacto orçamentário, refletirá na parte econômica principalmente sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), ressaltou que esse, é um dado que traz os parâmetros de eficiência ao sistema de saúde. Empresa respondeu que com essa nova proposta de preço a RCEI está abaixo de um milhão por QALY (anos de vida ajustados a qualidade), entretanto ressaltou que não tem esses valores exatos disponíveis no momento. Representante do Conass ainda questionou que não se deve usar a questão da judicialização como base para a incorporação de

tecnologias e solicitou a empresa, que isso não seja uma justificativa e nem um processo de viés ao processo de decisão do Comitê. Empresa agradece o apontamento e reforçou o benefício clínico do uso do medicamento, principalmente aos pacientes que fazem parte do estágio 2 da doença, e relatou sobre a esperança que é dada a esses pacientes com a possibilidade de tratamento, visto que a doença é de difícil diagnóstico e muitos pacientes são diagnosticados já em estágio 2 da doença. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) agradeceu a colocação do Conass e reforçou sobre a questão da judicialização, da utilização da economia através desse processo, e reforçou que essa prática não deve ser utilizada para demonstração de economia ao sistema de saúde. Questionou a empresa sobre como é realizado o acompanhamento dos eventos adversos relatados nos estudos e se esses custos foram incluídos na análise do impacto orçamentário além da taxa de descontinuação do uso deste medicamento, se existe uma taxa conhecida. Empresa relatou que no estudo pivotal foi demonstrado alguns efeitos adversos, entretanto com o acompanhamento continuo nos estudos de extensão não houve mais nenhum efeito adverso relatado, relembrou que a PTC Farmacêutica disponibilizou de forma gratuita aos pacientes o Programa AMA, esse programa fornece todo suporte ao paciente para garantir a segurança do tratamento. Sobre a descontinuação dos pacientes, empresa informou que foi incluída ao modelo econômico uma taxa de descontinuação de 11% e lembrou que na prática clínica observou um número bem menor de descontinuação do uso de inotersena. Reforçou que o custo do programa AMA não foi incluído no modelo econômico, pois este foi oferecido de forma totalmente gratuita para os pacientes que utilizarem o inotersena enquanto durar a incorporação do medicamento no SUS. Representante dos NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde) solicitou que a empresa relembre o quanto essa diferença estatística apresentada se reproduz em relevância clínica, empresa respondeu demonstrando as escalas dos estágios da doença, principalmente refletindo sobre a função motora, entretanto ressaltou que essa doença afeta também a sensibilidade do paciente, a autonomia sobre o próprio corpo, quando se diz as questões estatisticamente significativas, diz sobre um paciente que faz uso de muleta e com o uso de inotersena o paciente volta a ter a sua vida normal sem apresentar sintomas mais fortes da doença, o que gera um grande impacto social na vida do paciente. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) e do Conass, solicitou um pouco mais de objetividade nas respostas e que a questão da emotividade não prevaleça nas discussões, para não se tornar um viés ao processo de decisão do Comitê. Técnico do DGTIS questionou a empresa sobre o ofício encaminhado, solicitou esclarecimentos referentes aos descontos propostos, se esses descontos seriam apenas para o primeiro ano, caso ocorra a incorporação, ou se em todas as

compras efetuadas, relatou também que não ficou clara em como seria realizada a doação, a partir de qual compra a doação terá efeito e outro ponto é que a proposta foi apresentada apenas sobre o PMVG sem impostos. Empresa esclareceu que o desconto de 37% é válido tanto para o PMVG sem impostos quanto para o preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% e o desconto será durante todo o período de incorporação e relatou que a proposta não terá período de carência. Após apresentação da empresa técnica do DGITIS apresentou os resultados da audiência pública, explicou que fará um breve relato de toda a demanda para contextualizar o comitê, apresentou as evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário durante o processo de análise crítica do dossiê, apresentou os dados apresentados durante a consulta pública pela empresa PTC Farmacêutica, o qual a empresa apresentou um desconto de 23% sobre o PMVG 18% e PMVG sem impostos e que após a recomendação final desfavorável a incorporação, foi solicitado a audiência pública e que nesse período a empresa enviou uma nova oferta, dessa vez com 27% sobre o PMVG 18% e PMVG sem impostos. Apresentou as contribuições dos participantes durante a audiência e relatou que todos os participantes relataram a necessidade de medicamento para essa população, a qual é uma população desassistida pelo PCDT, todos relataram a eficácia e comodidade de aplicação do inotersena e ressaltaram que é necessário reverter essa situação, pois não se pode esperar pelo agravamento da doença. Técnica do DGITIS relatou que após a audiência pública, no mês de fevereiro de 2023, a empresa ofertou uma nova proposta, mantendo o desconto de 27% sobre o PMVG sem impostos e doando mais 10% de medicamento sobre o total vendido e que no mês de março de 2023, a empresa encaminhou outro ofício ofertando a desconto de 37% sobre o PMVG sem impostos ou a manutenção do desconto de 27% com a doação de 10% sobre o total vendido. Após apresentação das informações obtidas na audiência pública realizada para o medicamento inotersena o representante da empresa demandante de incorporação do patisirana destacou os aspectos fisiopatológicos da PAF-TTR e a eficácia do medicamento, no que tange à redução no acúmulo de transtirretina (TTR) sérica e a reversão da polineuropatia. Salientou que os benefícios são melhores quando se inicia precocemente o tratamento com patisirana, que a redução na mortalidade foi demonstrada em quase cinco anos de acompanhamento e que o medicamento também melhora a cardiopatia dos pacientes. Ressaltou a eficácia do patisirana em qualquer estágio da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e em pacientes que já utilizaram tafamidis previamente. Informou que os resultados de uma comparação indireta sugerem eficácia superior do patisirana no tratamento da neuropatia frente à inotersena. Mencionou que algumas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) recomendam o patisirana para o tratamento da PAF-TTR, inclusive conforme indicação em bula,

e que atualmente cerca de 2.500 pacientes são tratados com patisirana em todo o mundo. Ratificou o desconto de 41,8% no preço do medicamento, tanto para importação direta quanto para o PMVG18%. Evidenciou o impacto orçamentário (IO) ao final de cinco anos de aproximadamente R\$ 371,0 milhões a R\$ 533,0 milhões com a possível incorporação da tecnologia, considerando uma difusão inicial de 20% e a modalidade de compra. Enfatizou que o acordo de compartilhamento de risco (ACR) propõe o reembolso do custo com o tratamento de cada paciente nos últimos 12 meses em caso de progressão da doença, que será avaliada por meio do estágio PAF do paciente a cada 12 meses durante estudo prospectivo de fase IV. Questionado sobre a descontinuação do tratamento, a progressão da doença, os eventos adversos (EA) e a necessidade de monitoramento e acompanhamento no uso do patisirana, argumentou que menos de 1% dos pacientes descontinuam, cerca de 15% a 20% podem progredir, que a maioria dos EA está relacionado com a infusão do medicamento e que o patisirana não necessita de monitoramento. O colaborador do CCATES ressaltou que o Projeto Raras do MS identificou a mutação Val30Met no gene TTR como a mais frequente para a doença no Brasil e que qualquer medicamento relacionado à terapia gênica deve considerar esta particularidade. Enfatizou sobre a sobreposição entre as classificações existentes para PAF-TTR, de acordo com a gravidade dos sintomas, e as suas limitações devido a individualidade de cada paciente. Compartilhou que a sobrevida mediana em aproximadamente 12 anos do transplante hepático apontado por um estudo próprio realizado com dados nacionais apresenta resultado compatível com a sobrevida adicional de PAF-TTR. Reforçou que o mecanismo de silenciamento gênico da TTR do patisirana ainda não demonstrou maiores efeitos colaterais, que o desfecho de eficácia é por meio de escalas que avaliam principalmente a dor e a mobilidade dos pacientes, como a mNIS+7, e que ainda não há marcadores bioquímicos para a polineuropatia. Ressaltou que as evidências demonstram diminuição da pontuação na escala mNIS+7, em todos estágios da doença e nos pacientes com mutação Val30Met, melhorias na qualidade de vida e redução no estresse cardíaco. A colaboradora do DGITS informou que foram recebidas 325 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião, sendo que 322 discordaram da recomendação preliminar da Conitec. O alto custo da patisirana, o direito à saúde e à vida, a importância da inovação, a necessidade de alternativas terapêuticas, a expectativa e a qualidade de vida, a estabilidade do quadro, a redução dos sintomas, a trajetória genético-familiar da ATTRh e a sua gravidade, a possibilidade de economia para o SUS e a recomendação favorável de agências internacionais de ATS se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. A eficácia, a expectativa de vida, a qualidade de vida e a redução de internações foram considerados os pontos positivos na experiência com patisirana. Como pontos negativos,

foram considerados os EA, a via de administração, o acesso e o IO. Na experiência com outras tecnologias, a eficácia e a estabilidade do quadro se destacaram como ponto positivo entre inotersena, tafamidis e transplante hepático. Os EA, a eficácia parcial e a dificuldade de uso se destacaram como pontos negativos do inotersena. O acesso, a eficácia parcial e os EA se destacaram como pontos negativos do tafamidis. Os riscos, o acesso, o procedimento invasivo, a progressão da doença e a qualidade de vida se destacaram como pontos negativos do transplante hepático. Tafamidis e inotersena foram os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. O colaborador do CCATES informou que foram recebidas 61 contribuições por meio do formulário técnico científico, sendo 13 com argumentos técnico científicos, e que 92% discordaram da recomendação preliminar. Em relação às evidências clínicas, as contribuições destacaram a eficácia e a segurança do patisirana, mas também apontaram para o custo do tratamento e a elevada razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Com relação a AE, algumas contribuições destacaram que as consequências da ATTRh para o paciente deveriam ser consideradas. Todavia, o CCATES reforçou que o modelo apresentado pelo demandante contemplou o detalhamento dos custos do melhor cuidado disponível conforme os estados de saúde, prevendo questões relevantes com o tratamento. Em relação à análise de impacto orçamentário (AIO), as contribuições destacaram que a ausência de tratamento poderia ser mais onerosa, tanto para o SUS quanto para o paciente. A empresa demandante apresentou nova proposta comercial, contendo um desconto final de 41,8% por frasco de patisirana, resultando em R\$ 35.134,02 para compra local e R\$ 25.033,42 para importação direta, e um ACR, que avaliaria o desempenho do patisirana em 12 meses e com o consequente reembolso dos custos investidos em caso de progressão da PAF. Para a AE, considerando o novo preço proposto e os valores de utilidade mais adequados, a RCEI foi de R\$ 1.991,594 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), com compra local, e R\$ 1.383.129 por AVAQ, com importação direta. Para a AIO, considerando o novo preço proposto, os valores incrementais acumulados em cinco anos poderiam variar de aproximadamente R\$ 371,0 milhões a R\$ 534,0 milhões, a depender do *market share* e da forma de aquisição do medicamento, por compra local ou importação direta. Na análise comparativa das demandas, o colaborador do CCATES enfatizou que o mecanismo de silenciamento gênico diverge entre patisirana e inotersena. A colaboradora do CCATES destacou que ambas as tecnologias necessitam de suplemento de vitamina A pelo paciente; que o patisirana é de infusão intravenosa a cada três semanas e que o inotersena é administrado de forma subcutânea, semanalmente, por meio de seringa preenchida; que o custo anual do tratamento com patisirana pode variar de aproximadamente R\$ 851,0 mil, com importação direta, a R\$ 1,1

milhão, com compra local, e com inotersena de aproximadamente R\$ 953,0 mil, com importação direta, a R\$ 1,6 milhão, com compra local; que o patisirana foi superior ao inotersena na melhora ou na estabilização do escore mNIS+7, na qualidade de vida, no índice de massa corporal e no escore de PND (*polyneuropathy disability score*); que o patisirana apresenta preocupações com reações relacionadas com a infusão e o inotersena com trombocitopenia e glomerulonefrite; que o patisirana apresentou ganho de 5,89 AVAQ e RCEI de R\$ 1.991,594 por AVAQ, com compra local, e R\$ 1.383.129 por AVAQ, com importação direta, e o inotersena apresentou ganho de 6,56 AVAQ e RCEI de R\$ 3.178.112 por AVAQ, com compra local, e R\$ 1.852.337 por AVAQ, com importação direta, apesar de todas as diferenças metodológicas entre os modelos apresentados; que a agência canadense de ATS, CADTH, sugeriu dominância do inotersena pelo patisirana; que o IO incremental em cinco anos por importação direta com a incorporação do inoteresena seria de aproximadamente R\$ 321,8 milhões, com a incorporação do patisirana seria de aproximadamente R\$ 287,4 milhões e com a incorporação de ambas as tecnologias seria de aproximadamente R\$ 304,6 milhões, a depender do *market share* e da difusão; que as agências internacionais de ATS do Reino Unido (NICE), da Escócia (SMC) e do Canadá (CADTH) recomendam patisirana e inotersena para ATTRh, com algumas considerações específicas entre elas; que o ACR de ambas as tecnologias necessitam considerar a subjetividade dos desfechos, a condução da avaliação de desempenho pelo MS, os custos que serão contemplados e a escolha por desfechos que representem benefícios clínicos e que foram utilizados nos ensaios clínicos randomizados (ECR) e que o monitoramento das tecnologias incorporadas, como o do inotersena, caberá ao SUS. A médica especialista destacou que cerca de 30% dos pacientes não respondem ao tafamidis, principalmente devido às dificuldades em se realizar precocemente o diagnóstico, onde o medicamento se mostra mais eficaz; que cerca de 25% são pacientes no estágio 2 da ATTRh e que ainda existe a sobreposição no que tange ao estágio da doença, considerando a dificuldade do diagnóstico e a ausência de opção terapêutica para o tratamento destes indivíduos. Salientou que o estágio 2 permanece por muitos anos e que o paciente em estágio 1 avançado já não deveria utilizar o tafamidis, pois representa um desperdício com a vida do paciente e com os recursos do SUS. Reforçou que a judicialização é uma realidade e que a situação está insustentável, pois estas tecnologias propostas iniciaram as suas pesquisas há muitos anos, estão aprovadas em muitos países há muito tempo, a eficácia delas está comprovada e já se estudam os silenciadores de segunda geração, o que favorece a escolha do paciente e dos profissionais por esta estratégia, embora existam profissionais que prefiram incluir os seus pacientes em estudos clínicos quando estão em andamento. Recomendou cautela com a comparação dos ECR do inotersena e do patisirana, principalmente devido as diferenças

que existem entre as populações e as escalas NIS+7 utilizadas, o que lhe faz acreditar que estas tecnologias possuem eficácia comparável até que surja comparação direta entre os medicamentos. Informou que a administração do inotersena o credencia a ser mais utilizado, devido às particularidades regionais do país e à dificuldade de se viabilizar a infusão do patisirana no SUS. Salientou que, assim como o inotersena necessita de acompanhamento devido à dosagem de plaquetas e função renal, a patisirana necessita de acompanhamento médico devido à pré-medicação intravenosa e durante a sua infusão. Questionada, esclareceu que ambas as tecnologias apresentam pontos positivos e negativos, que a opção pelos dois medicamentos representaria um cenário favorável no SUS, embora uma opção entre as duas já seria um avanço, e que a migração de tratamento entre o inotersena e o patisirana seria possível, sem maiores prejuízos para o paciente. Representante da SECTICS perguntou à especialista sobre o uso continuo dos medicamentos, se existe uma estimativa de uso dessas terapias ou se elas ficam de manutenção por toda a vida do paciente. Especialista esclareceu que se o paciente não apresentar nenhum critério de parada previsto em bula, continuar respondendo ao tratamento, o paciente tem indicação de uso do medicamento para o resto da vida. Representante do Conass questionou ao técnico do CCATES sobre a comparação da efetividade incremental em relação ao tafamidis e não a nada como foi o proposto pelas empresas, visto que a especialista trouxe uma perspectiva mais pragmática que esses pacientes usam tafamidis por 6 meses a um ano para confirmação da não resposta ao uso, pois os ICERs apresentados são comparados a nada, entretanto ficou claro que esses pacientes continuam a usar tafamidis por um período mesmo sem resposta ao tratamento. SECTICS relembrou que tafamidis é para pacientes em estágio 1 e no caso existe esse borderline, em que não sabem o momento exato de parar com o uso de tafamidis e quando há de fato a progressão da doença para estagio 2. Especialista esclareceu que tem uma visão leiga dessa parte econômica de cálculo, mas acredita que a partir do momento que houver a disponibilização de tratamento para pacientes em estágio 2, não haverá esse borderline, visto que o especialista poderá dizer que o paciente tem indicação de iniciar um novo tratamento. Representante da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) faz um questionamento em relação à dose, visto que o uso é prolongado, se há alguma diferença com o passar do tempo à medida que o paciente adquire mais peso, pois em outras discussões semelhantes considerou-se a dose e os serviços envolvidos no contexto da aplicação que é um pouco do que está sendo avaliado, uma das tecnologias é uma seringa preenchida versus uma medicação de infusão que aparentemente pelo que a especialista colocou não é simples do ponto de vista de manejo. Especialista explicou que para a infusão deste medicamento é necessário a manutenção dos dados nutricionais,

especificamente o índice de massa corporal, explicou que na maioria dos casos o índice de massa corporal é mantido, entretanto relatou que têm alguns pacientes obesos e/ou que adquirem peso durante o tratamento, nesses casos muda o cálculo e o paciente pode usar de dois a três frascos, dessa forma o cálculo de quantidade a ser administrado no paciente pode mudar, entretanto é de conhecimento que a maioria dos pacientes portadores de PAF possui o índice de massa corporal baixo. Após todos os esclarecimentos da especialista foi aberto a votação. Representante da SECTICS reforçou sobre a cronologia das duas tecnologias, relatou que atualmente para essa doença há um grupo desassistido no SUS, que são os pacientes portadores do estágio 2 e pacientes que falham ao uso tafamidis no primeiro estágio da doença. Relatou os descontos apresentados pelas duas empresas, os quais são semelhantes e que considerando a fala da especialista, na prática clínica é necessário ter uma opção de tratamento, que devido à gravidade da doença também deve ser considerado que há pacientes distantes dos centros de infusão, dessa forma para uma possível decisão também deve ser considerado o manejo dos pacientes. Em relação ao preço percebe-se uma concorrência entre as duas empresas, considerando a incidência de PAF-TTR acredita que a doença pode ser considerada como uma doença ultra-rara e dessa forma, haverá uma flexibilização do parâmetro do limiar de custo-efetividade, em termos de dados reforçou que 1/3 da população não responde ao tafamidis, reforçou que em termos de eficácia as tecnologias demonstram uma qualidade de evidência boa e suficiente, relatou que a princípio estava tendenciosa a uma possível incorporação do patisirana devido aos estudos demonstrarem uma melhor tolerabilidade e menos eventos adversos, entretanto, com a explicação da especialista ficou claro que esses eventos adversos são contornados quando utilizado o inotersena. Técnico do CCATS traz uma informação que emergiu durante a fala da doutora, informou que foi realizado uma consulta rápida e que há um ensaio clínico de um medicamento chamado vutrisirana, o qual é da mesma empresa do patisirana, entretanto terá aplicação subcutânea, está aprovado no FDA (Food And Administration) o que provavelmente facilitará a aprovação na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), dessa forma essa informação é um alerta ao comitê, considerando o horizonte tecnológico e que este medicamento é com um princípio ativo análogo ao patisirana. Sobre a incerteza de dados de mundo real da efetividade clínica, técnico do CCATES relatou que o cuidado metodológico com os estudos epidemiológicos são parâmetros importantes na tomada de decisão, entretanto acredita-se que o principal problema dessas demandas é o custo das tecnologias. Informou que é uma doença ultra-rara se realmente os pacientes forem colocados no protocolo apenas em estágio 2, entretanto esse número pode ser aumentado considerando a prática clínica, como colocado pela especialista, pois pode ocorrer uma

transposição do estágio 1, dizendo que o paciente avançou para o estágio 2, visto que, o enquadramento desses estágios é realizado através de questionários. Ressaltou que os médicos entendendo que essas alternativas são melhores do que a já disponível, e considerando a prática clínica é comum o médico enquadrar um paciente para o relatório e que essas implicações podem elevar o custo. Representante da ANS relatou que é uma questão difícil, o que percebeu nas discussões é que do ponto de vista de audiência pública, basicamente o acréscimo de informações foi no sentido de negociação de preço. Informou que para a ANS, importação direta, mecanismos de acordo de risco compartilhado ou negociação da forma apresentada, não tem impacto da cobertura do uso da medicação, entretanto ressaltou que, uma vez decidido e publicado a incorporação no SUS a incorporação é automática na saúde suplementar, com dispensação antes mesmo da compra realizada pelo SUS. Do ponto de vista da saúde suplementar a agência fica numa situação complexa, relatou que não entraria no mérito de diagnóstico precoce das políticas relacionadas as doenças raras, mas do ponto de vista do valor e da negociação da forma como foi apresentada, inclusive a primeira tecnologia, é que te oferecem tanta coisa que você não sabe de fato quanto vai custar. Nesse sentido a manifestação da ANS havendo a incorporação pelo SUS e a ANS fazendo a incorporação automática, fica o questionamento de como fica a negociação do preço. Assim, a agência manifestou desfavorável a incorporação de ambas as tecnologias. Representante do CFM reforçou sobre os recursos utilizados para atender a população e que pensando sobre o limiar de custo efetividade estabelecido no final do ano passado para doenças raras e ultra-raras, fala-se de uma flexibilização de até três vezes o valor estabelecido. Relatou que o comitê não pode comparar com os outros países que incorporaram esses medicamentos, pois estes têm uma capacidade financeira de arcar com custos maiores do que o do nosso país, e que considerando a nossa realidade deve-se levar em conta que este dinheiro sairá de algum lugar e que essa decisão pode prejudicar a assistência a outros pacientes. Ressaltou que foi documentada a eficácia, a questão de comodidade, eficácia mesmo com os efeitos colaterais relatados no estudo pivotal e ressaltou que de qualquer forma a questão do custo é uma limitação, esse recurso fará falta em outras áreas. Ressaltou que a indústria farmacêutica, tem seu interesse dentro da ética e reforçou que o comitê não pode ficar refém desses valores, da questão da judicialização, da questão de usar o tafamidis sem indicação e concluiu afirmando que os custos apresentados são os limitantes dessa demanda. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) relembrou a proposta de análise comparativa entre os dois medicamentos realizada pelo CCATES e ressaltou que foi importante para um melhor entendimento dos eventuais benefícios e vantagens de cada uma das tecnologias, relatou que a doença é classificada como ultra-rara.

Entende-se que doença rara garante uma certa flexibilização em tudo o que foi decidido para o limitar de custo-efetividade, mas ressaltou que, ainda que esteja falando de um percentual cinco vezes maior, os valores estão muito longe da relação apresentada e relatou uma preocupação, porque essa relação pode estar subestimada uma vez que em um eventual cenário de incorporação, boa parte dos pacientes migrarão do estágio um para a nova à tecnologia, pode ser que essa relação que já está alta esteja aquém daquilo do que a comissão estabeleceu como parâmetro para guiar as decisões. Ressaltou que entende a frustração dos pacientes, que são tecnologias que apresentam índices de eficácia relativamente claros quando em comparação com outras doenças raras, sabe-se que é uma demanda não atendida no SUS, mas ressaltou que é sempre muito importante em especial nesse momento de retomada, numa nova gestão, novos representantes das entidades no comitê, que relembram das dimensões para decisão, para recomendação ou não recomendação, e que elas não se restringem apenas a eficácia, efetividade e segurança, mas aos parâmetros de custo-efetividade e impacto orçamentário. Relembrou as propostas de preços recentes apresentadas e destacou que elas estão bem alinhadas, ficou parecendo que uma empresa ficou tentando alcançar basicamente o preço e o impacto financeiro a partir do preço da outra. Concluiu que, ainda que flexibilize, considerando um cenário de possível migração de pacientes de um estágio para outro, as relações de custo-efetividade e impacto financeiro ainda vão estar muito maiores do que os números apresentados e que nesse momento por mais que reconheça um certo potencial, reconheça que é uma população não atendida acredita que ainda não foi alcançado a questão financeira orçamentária. Representante do Conass esclareceu que diante do cenário a tendência é manter a consistência do que vem decidindo nas últimas situações e insistiu na questão de custo-efetividade em relação ao tafamidis, relatou o 1/3 de pacientes que não respondem e questionou se é possível a conferência desses dados. Reforçou que é um problema grave, dramático, entretanto ressaltou a importância de manter a consistência nessas situações, então diante do que está sendo apresentado, acredita que ainda não foi alcançando a questão financeira. Técnica do DGTIS e coordenadora do MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) informou que esse dado foi apresentado na apreciação inicial do inotersena e estava condizente com o que o demandante apresentou. Representante do Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) informou que acompanha o voto da SAES e do Conass e trouxe a informação sobre os valores per capita de outros países que incorporaram esses medicamentos, e mostrou que o do Brasil é bem inferior ao per capita em saúde nesses países, ressaltou que é interessante trazer essas informações para que fique claro às pessoas que fazem uma crítica forte para a discussão da custo-efetividade. CFM acrescentou

que as questões dos limiares de custo-efetividade devem ser melhores discutidas para que não haja decisão individual. Entende que o médico, o profissional de saúde, quer defender o seu paciente, dessa forma, ele vai prescrever, vai recomendar mudança de estágio, entende que cada médico tem o seu direito, inclusive de judicializar, pois seu papel é lutar pelo paciente. Entretanto, entende que o papel do comitê é diferente, deve-se avaliar as questões de saúde pública, considerando que é um recurso público e que este é limitado, deve-se entender que falta coisas críticas, coisas que precisam ser mantidas, assistência em muitas áreas que não estão sendo oferecidas e com essa dúvida quanto às questões de custo sobre os dois medicamentos, o CFM vota desfavorável a incorporação. Técnica do DGTIS reforçou que essa discussão não pode ser reduzida ao limiar, o limiar é apenas um orientador, não é um número absoluto e decisivo, é um parâmetro para a tomada de decisão não necessariamente ele é definitivo. Relembrou que no nosso país há uma variedade de enfermidades e que existem doenças negligenciadas, doenças da pobreza e que deve haver o discernimento em relação as evidências. Ressaltou que essa parte relacionada às doenças raras sempre irá aparecer e ressaltou a preocupação em colocar o limiar como sendo o parâmetro definitivo e relembrar que a decisão não deve focar apenas nos desafios do sistema, existe desafios na atenção primária, em regiões de saúde, nas redes de atenção e que esses desafios não impedem que a população continue tendo doença crônica, degenerativa, que não continue nascendo crianças manifestando doenças raras e ultra-raras. Ressaltou que nesse momento de votação cada entidade é legítima dentro do seu papel, entretanto reforçou que não necessariamente a discussão do limiar seja realmente a justificativa no final para negar ou não a incorporação de tecnologias. Representante do CFM, concordou com o exposto pela técnica do DGTIS e complementou que o limiar é um ponto de referência para os membros do comitê, entretanto acredita que não chegou à conclusão sobre esse ponto de referência, que é necessário ter esse ponto estabelecido para não ultrapassar as referências para essas doenças raras e ultra-raras. Representante do NATS acompanhou o voto das outras entidades considerando toda documentação levantada e também as discussões que foram apresentadas no comitê. Representante do Conass ressaltou que é importante entender a racionalidade, existem muitos outros critérios no processo de decisão, e acredita que ninguém está colocando o limiar como único critério no processo de decisão, os verdadeiros bloqueadores da decisão são eficácia e efetividade e depois de demonstrando, deve estar em acordo o limiar de custo-efetividade, o comitê precisa ter um argumento racional para aceitar esse limiar e questionou qual foi o argumento que surgiu hoje para justificar a violação do limiar. Representante da Anvisa concordou com todas as falas que foram feitas até o momento, ressaltou que é preciso

que exista um instrumento que ajude o comitê nesse momento, essa é uma situação que ocorre com frequência. Ressaltou que estava tendencioso a se posicionar a favor de uma das tecnologias, mas de fato ficou confuso em relação a todas as considerações feitas, principalmente em relação ao tafamidis, tecnologia que já está disponível, e que caso uma das tecnologias fossem incorporadas seria necessário uma atualização no protocolo, seria necessário que fizesse amarrações claras sobre a migração de um tratamento para o outro, porém depois de toda essa discussão bastante rica e que agregou bastante para a decisão acompanhou a maioria pela não incorporação de nenhuma das tecnologias. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) absteve-se da votação, reforçou que as decisões do comitê não podem ser pautadas em relação às ações judiciais, entretanto a função do CNS é preservar o SUS, quando se tem a apresentação de uma tecnologia que custa mais barato ao Estado brasileiro, ao SUS, que caso incorporado, ainda haverá a possibilidades de negociações perante ao DLOG (Departamento de Logística em Saúde), chama atenção essa decisão muito rígida, informou que não leva em consideração o que acontece no judiciário, entretanto ele gera custos ao Estado, custos não programados ao Estado brasileiro, ao SUS, reforçou a necessidade de um debate mais lúcido em relação aos limiares, deixar bem claro essa questão e ressaltou que o comitê não pode fechar os olhos como se não existisse a judicialização, pois onera o SUS e alerta para ter cuidado em relação a essas discussões. Representante da SECTICS ressaltou que os pacientes vão continuar sem opção de tratamento, relembrou sob 1/3 dos pacientes que irão evoluir na doença, que no horizonte tecnológico foi previsto a segunda geração do patisarana, pode ser que seja apenas uma questão de comodidade posológica ou se vier com uma resposta melhor provavelmente haverá um custo mais alto. Concordou com todos os posicionamentos elencados e acompanhou o voto dos demais, e ressaltou que entende a questão da condição clínica desassistida que vai ficar no SUS nesse momento. Representante do CFM fez uma consideração quanto a questão da judicialização, que de acordo com o decreto de agosto de 2022 que alterou a composição da Conitec, membros da justiça poderão participar das reuniões, considerando a judicialização sugeriu que poderíamos convidar os membros da justiça para participar e entender as decisões tomadas na Conitec, dessa forma, eles poderão ouvir os argumentos que são tomados, considerando a sua autonomia nas decisões da justiça. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação no SUS do e Inotersen para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não

respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1. Para essa decisão, a Conitec considerou a elevada razão de custo efetividade incremental e o impacto orçamentário gerado ao SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 796/2023.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação no SUS da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental da patisirana. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 797/2023.

Apreciação inicial do rituximabe como terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas ao anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave.

Título da demanda: Rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Tecnologia: Rituximabe.

Indicação: Terapia de indução de remissão dos pacientes adultos com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), ativa e grave.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) Cochrane do Brasil, consultores técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e pacientes com VAA.

ATA: Um dos colaboradores do Nats contextualizou a demanda. Na sequência, um segundo colaborador do Nats iniciou a apresentação do relatório de recomendação, caracterizando a condição clínica e a tecnologia em avaliação. Foram apresentados também o preço proposto pelo demandante (R\$ 264,99 por frasco com 10 mL), referente à compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG), disponível no Banco de Preços em Saúde (BPS), além do preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% (R\$ 996,10 – R\$ 10.438,75) e o menor preço praticado em compras públicas (R\$ 250,00 por frasco com 10 mL). Foi apresentada



também a pergunta de pesquisa que orientou a busca por evidências científicas: "qual é a efetividade e segurança do uso de rituximabe comparado a ciclofosfamida para o tratamento de indução de remissão de pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA e para os casos de recidiva da doença?". Em seguida, foram apresentadas as evidências clínicas, baseadas em 4 artigos de 2 ensaios clínicos (RAVE-INT e RITUXVAS). Em relação aos efeitos desejáveis da tecnologia, no estudo RAVE-INT, que comparou rituximabe com ciclofosfamida oral, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos desfechos remissão completa e redução de prednisona em 6 meses e remissão sustentada em 12 e 18 meses. Em relação ao desfecho recidiva, os resultados favorecem o rituximabe aos 6 e 12 meses, sem diferença entre os medicamentos aos 18 meses. Para o desfecho mortalidade, não houve diferença entre os grupos. No estudo RITUXVAS, que comparou rituximabe associado a ciclofosfamida intravenosa com ciclofosfamida intravenosa, não houve diferença entre os grupos para os desfechos remissão aos 6 e 24 meses e mortalidade. A certeza da evidência para todos esses desfechos foi considerada baixa. No que diz respeito aos efeitos indesejáveis, não houve diferença entre os grupos em ambos os estudos. A certeza da evidência para esse desfecho foi moderada no estudo RAVE-INT e baixa no estudo RITUXVAS. O colaborador do Nats destacou como limitações das evidências clínicas apresentadas, a escassez de evidências e as diferenças nos desenhos e limitações metodológicas dos estudos. Os resultados da avaliação de custo-utilidade, que comparou o rituximabe associado a metilprednisolona e prednisona com ciclofosfamida oral associada a prednisona e posterior uso de azatioprina para pacientes com GPA e MPA refratários à terapia com ciclofosfamida, em um horizonte temporal de 1 ano, apontaram um custo incremental de R\$1.254,91 e uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 5.085,49. A análise de sensibilidade determinística indicou que os parâmetros que geraram maior influência no modelo foram a utilidade da remissão e a probabilidade de leucopenia por ciclofosfamida. Na análise de sensibilidade probabilística, o rituximabe se manteve custo-efetivo, considerando um limiar hipotético de R\$ 20.000,00 em toda a simulação. A curva de aceitabilidade mostrou que o rituximabe passa a ser custo-efetivo a partir de um limiar de R\$ 5.000,00. As limitações da avaliação econômica apontadas pelo colaborador do Nats foram a escolha da população (pacientes em recidiva no início do estudo RAVE-INT e remissão completa com redução de glicocorticoides aos 6 meses), a obtenção indireta dos dados de utilidade, através da transformação dos dados SF-36 em EQ5-D do estudo RAVE-INT, e a falta de dados brasileiros sobre VAA. O impacto orçamentário, considerando dois cenários: (1) a taxa de prevalência de MPA e GPA da América Latina (0,0041%) e (2) a frequência de vasculites sistêmicas encontradas em 7 centros brasileiros de referência em atenção especializada. A taxa

de difusão do mercado foi de 20% ao ano. O Impacto orçamentário incremental acumulado nos cinco anos (2023-2027) foi de R\$ 25.855.013,14 no cenário 1 e R\$ 4.792.636,63 no cenário 2. A principal limitação da análise de impacto orçamentário apontada pelo colaborador foi a escassez de estudos epidemiológicos de VAA na perspectiva do Brasil. Por fim, o colaborador apresentou as recomendações internacionais encontradas pelo grupo elaborador sobre rituximabe para VAA, as quais apontam que o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de rituximabe em pacientes com VAA. O colaborador conclui que o rituximabe pode representar uma estratégia alternativa para o tratamento de VAA, sendo que o grupo que mais se beneficiou do rituximabe foi o de pacientes em recidiva da doença. Ele destacou também que não houve diferença estatisticamente significativa entre rituximabe e ciclofosfamida para o desfecho eventos adversos. Ao fim da apresentação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) questionou o colaborador do Nats se o estudo que avaliou a ciclofosfamida intravenosa como comparador também demonstrou a não inferioridade do rituximabe. O colaborador informou que ambos os estudos, tanto o que avaliou a ciclofosfamida oral quanto o que avaliou ciclofosfamida intravenosa, apresentaram resultados similares do ponto de vista estatístico. A representante da SECTICS/MS também questionou se o demandante fez alguma consideração sobre a escolha da via de administração de ciclofosfamida no tratamento da VAA. O colaborador do NATS respondeu que não. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questionou a disponibilidade de ciclofosfamida no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa indicação e manifestou-se contrário ao uso de um comparador ativo nesta avaliação. Ele sugeriu que o rituximabe para o tratamento da VAA fosse avaliado quanto às evidências clínicas e econômicas em comparação com a ausência de tratamento. A seguir, foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) elaborado pelo DGITS, onde foram detalhados a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão utilizados. Foram identificadas quatro tecnologias, detalhadas de acordo com suas características de uso e os estudos em andamento. A apresentação da perspectiva do paciente foi iniciada por uma consultora técnica do DGITS. Ela informou que 30 pessoas se inscreveram na consulta pública nº 35 de 2022 aberta para este tema. O primeiro paciente a apresentar a sua experiência com a doença representou os casos de VAA com diagnóstico recente. Ele informou que os sintomas da doença tiveram início em 2019 e o diagnóstico foi confirmado em 2020. Atualmente, encontra-se com um quadro de perda auditiva permanente bilateral. Ele iniciou o tratamento com Metotrexato associado à prednisona, apresentando muitos efeitos colaterais e evolução da

perda auditiva. Em abril de 2022, iniciou o tratamento com rituximabe associado à prednisona. Ele relatou que apresentou um quadro de anafilaxia na primeira sessão de tratamento, que não se repetiu nas infusões seguintes. Quanto às manifestações clínicas e marcadores da VAA, o paciente relatou uma melhora importante desde o primeiro ciclo de infusões do rituximabe. A segunda paciente a compartilhar sua experiência com a doença representou os casos de VAA em recidiva. A paciente informou que foi diagnosticada em 2018 com GPA em um estágio avançado da doença. Devido ao atraso no diagnóstico, a paciente perdeu parte das estruturas faciais, incluindo o septo nasal, tendo sido submetida a seis cirurgias nasais. A paciente iniciou o tratamento com glicocorticoides e ciclofosfamida intravenosa, apresentando diversos efeitos adversos decorrentes do uso da ciclofosfamida e progressão da doença. Ela teve a dose de glicocorticoide aumentada e foram adicionados ao tratamento metotrexato e azatioprina, porém a doença continuou progredindo. No sexto mês de tratamento, houve remissão da doença e a paciente passou a receber apenas azatioprina. Em um mês, ocorreu um episódio de recidiva, com indicação do uso de rituximabe pelo médico da paciente. No entanto, o tratamento não foi possível devido à indisponibilidade do medicamento tanto no SUS quanto na ANS. A doença evoluiu com um quadro de isquemia mesentérica grave, levando à perda de parte do intestino delgado da paciente. Após as complicações, a paciente iniciou o uso do rituximabe, apresentando remissão da doença. Durante as infusões, a paciente relatou um episódio de anafilaxia e um episódio de picos hipertensivos graves. Seis meses após o início do tratamento com rituximabe, a paciente teve um novo episódio de VAA semelhante ao anterior. No entanto, a paciente atribuiu ao rituximabe a melhora da doença e a volta às suas atividades diárias. Após questionamentos da consultora técnica do DGITIS sobre os efeitos adversos da ciclofosfamida, a representante dos pacientes com quadros de recidiva da doença acrescentou que apresentou náusea, vômito, indisposição e hipotensão postural durante as infusões e destacou o desconforto que sentiu ao saber que a infertilidade é um efeito colateral da ciclofosfamida. Os pacientes relataram que o rituximabe teve um impacto positivo em sua qualidade de vida. Durante a discussão, o representante do Conass questionou a disponibilidade da ciclofosfamida no SUS. O representante da SAES esclareceu que a ciclofosfamida intravenosa está incorporada no SUS, para a indicação, através do procedimento de pulsoterapia. O representante da SAES também destacou as recomendações recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia que não apontam diferenças na indução de remissão da VAA entre a ciclofosfamida oral e a pulsoterapia em curto prazo, com um grau de recomendação A. A representante dos Nats sugeriu que os resultados da avaliação GRADE fossem apresentados separadamente para os dois estudos, devido aos comparadores e desenhos diferentes. A representante da SECTICS/MS sugeriu que o

relatório fosse devolvido ao grupo elaborador para fazer as correções apontadas no GRADE e nos estudos econômicos (com ciclofosfamida intravenosa como comparador) e que fosse reapresentado em uma outra reunião da Conitec. O representante do Conass reafirmou que considera adequada a avaliação do rituximabe *versus* a ausência de tratamento, uma vez que existe a possibilidade do uso do rituximabe como tratamento de primeira linha. Ele também questionou o Nats sobre a disponibilidade de evidências da comparação entre rituximabe e ciclofosfamida intravenosa. O Nats reafirmou que as evidências são limitadas e que a análise seria reduzida a um estudo. O Nats ainda destacou que as evidências encontradas são superiores para os casos de pacientes em recidiva da doença, sugerindo que a avaliação se concentrasse neste subgrupo. Após o questionamento do representante do Conass sobre a disponibilidade de estudos de rituximabe *versus* placebo, o Nats informou que fez uma busca na literatura sem restrição do comparador e não encontrou outros estudos além daqueles incluídos no relatório. Posteriormente, uma integrante do Nats identificou um estudo que compara rituximabe *versus* nenhuma terapia de manutenção na VAA. O comitê decidiu disponibilizar o relatório para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do rituximabe para VAA no SUS, com a condição de que o grupo elaborador dê ênfase na análise para o subgrupo de pacientes com recidiva da doença e reavalia o comparador atual (ciclofosfamida oral). Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS o rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto risco de desenvolver doença cardiovascular ou com doença cardiovascular estabelecida e idade entre 40 e 64 anos.

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

Tecnologia: Dapagliflozina

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

Solicitação: Ampliação de uso de tecnologia.

Demandante: AstraZeneca do Brasil LTDA

Recomendação preliminar da Conitec: Durante a deliberação foram discutidos aspectos referentes ao comparador utilizado, em que foi questionada possível resultados quando comparado com insulina, embora não haja estudos avaliando essa comparação para a população de interesse; eficácia da dapagliflozina para além do controle glicêmico; e a escolha do desfecho de saúde utilizado na análise de custo-efetividade. Após votação, por maioria simples, o Plenário deliberou por encaminhar a matéria para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Consulta Pública (CP) nº88 /2022: Disponibilizada no período de 07 de dezembro de 2022 a 26 de dezembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº88 /2022 por: técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e consultor externo do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal da Bahia (NATS-UFBA).

ATA: A empresa demandante iniciou a discussão do tema endereçando os principais questionamentos feitos pelos membros do Plenário durante a apreciação inicial. Foram reforçados os benefícios clínicos da dapagliflozina, explicitadas as necessidades médicas não atendidas dos indivíduos com DM2 e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40 e 64 anos e destacadas as recomendações emitidas por outras agências de ATS e a inclusão da dapagliflozina na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Por fim, a empresa abordou os questionamentos sobre as evidências econômicas, justificando os desfechos de saúde utilizados na análise de custo-efetividade e apresentando uma análise de impacto orçamentário complementar, excluindo-se os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e doença renal crônica, para os quais a dapagliflozina já se encontra incorporada. Os membros do Comitê de Medicamentos não expressaram dúvidas adicionais a serem respondidas pela empresa. Assim, a consultora externa do Digits iniciou a apresentação das contribuições de consulta pública com um breve histórico sobre a demanda, as principais evidências clínicas e econômicas identificadas anteriormente e os principais questionamentos levantados durante a deliberação inicial.

Posteriormente, apresentou os resultados das contribuições técnico-científicas, em que 99% das contribuições eram a favor da ampliação de uso. Foram destacados os benefícios clínicos da dapagliflozina, prevenção de complicações e economia de recursos, alto custo do medicamento, necessidades médicas não atendidas, recomendações feitas por sociedades médicas, entre outros. Não foram identificadas evidências adicionais para serem incorporadas ao relatório. Por fim, a consultora complementou a resposta aos questionamentos apresentada pela empresa com base em documento enviado por ela. Seguiu-se a apresentação das contribuições de experiência e opinião por consultor da UFBA. Neste tipo de contribuição, 99% dos participantes também consideraram que a dapagliflozina deve ter seu uso ampliado para a população de interesse, sendo apresentados argumentos sobre a efetividade do tratamento, a barreira de idade, potencial economia com redução de complicações. Foi citado pelos participantes da consulta pública que a dapagliflozina tem como efeitos positivos o controle da glicemia, redução do peso, prevenção de complicações cardíacas e renais e melhor adesão ao tratamento; como efeitos negativos foram citados o alto custo, ocorrência de infecções genitais e poucos efeitos negativos. Indivíduos que tiveram experiência com outras tecnologias relataram que elas apresentam insuficiente controle da doença e resultam em sintomas gastrointestinais. Finalizadas as apresentações das contribuições de consulta pública, a especialista convidada se apresentou e teceu considerações sobre os benefícios do tratamento com dapagliflozina e questionou uma das análises para o desfecho de mortalidade por todas as causas, que poderia tender a conclusões errôneas a respeito do tratamento. Posteriormente, se colocou a disposição para esclarecer dúvidas. Representante dos NATS concordou com a colocação e sugeriu que tanto os resultados dos estudos e a avaliação da qualidade da evidência fossem apresentados separadamente por desenho de estudo, com concordância da metodologista. Membro da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) questionou à especialista a respeito da possibilidade de comparação entre dapagliflozina e insulina e sobre possíveis critérios para utilização da dapagliflozina. Sobre o comparador, a especialista esclareceu que no estudo, em ambos os braços os pacientes poderiam estar em uso como parte do tratamento padrão do DM2, apresentando benefícios consistentes; sobre os critérios de uso, sugeriu que sejam considerados os mesmos critérios de inclusão do estudo observacional de Norhammar et al., 2018. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionou sobre a conveniência de se utilizar insulina ao invés de um inibidor de SGLT-2 em pacientes que não conseguiram obter controle glicêmico adequado com metformina + sulfonilureia, considerando desfechos cardiovasculares. A especialista esclarece que com a insulina não há evidência de proteção renal e cardiovascular como há para a dapagliflozina, além das dificuldades

relacionadas ao tratamento com a insulina e seu monitoramento. Diante do exposto, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde sugeriu recomendar favoravelmente à ampliação de uso da dapagliflozina para a população proposta, havendo concordância dos membros presentes do Comitê de Medicamentos. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do uso no SUS da dapagliflozina para pacientes com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº799 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: alfabigosidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.

Título do tema: Alfabigosidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

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

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

Solicitação: Incorporação.

Demandante: TAKEDA PHARMA

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação no SUS de Alfabigosidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

Consulta Pública (CP) nº92 /2022: Disponibilizada no período de 12 de dezembro de 2022 a 02 de janeiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº92/2022 por: Consultor técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: A reunião iniciou-se com a representante da indústria TAKEDA demandante da tecnologia, com exploração de pontos científicos que geraram dúvidas no apresentação do dossiê e posteriormente deu-se a fala para a médica indicada pelo Indústria que abordou brevemente sobre a doença de fabry e o acompanhamento que a mesma faz com pacientes. Ainda na temática a apresentação teve continuação pela técnica da Coordenação de incorporação de

tecnologias – CITEC que fez um resumo sobre a apresentação inicial da demanda ocorrida em novembro de 2022, com o detalhamento e especificidades sobre a doença de Fabry, dados epidemiológicos e dados do dossiê. Na sequência passou a apresentar a síntese da análise das contribuições de experiência e opinião, assim nas contribuições de experiência e opinião, todos os 58 participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da alfabigosidase no SUS foram mencionadas a boa resposta clínica (estabilização da doença, prevenção e redução de complicações e melhora da qualidade de vida do paciente), a dificuldade de acesso ao medicamento em virtude do alto custo e a segurança da tecnologia avaliada. Entre os efeitos da alfabigosidase foram apontados a melhora clínica, a melhora da qualidade de vida e o controle da progressão da doença como efeitos positivos e facilidades, enquanto a dificuldade de acesso e o alto custo foram mencionados como negativos. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram predominantemente o uso de beta-agalsidase e migalastate para o tratamento da doença de Fabry clássica. A melhora clínica e a melhora na qualidade de vida foram apontados como efeitos positivos e facilidades dessas tecnologias, em contraponto à dificuldade de administração e aos eventos adversos referidos como aspectos negativos. Fim da apresentação, foi dada a palavra para o consultor técnico do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) que apresentou as contribuições técnico-científicas. Foram apresentadas 25 contribuições, sendo que 23 pessoas eram a favor da incorporação, sendo a maioria mulher, com faixa etária entre 25 e 39 anos de cor branca. Desses destaca-se a contribuição da indústria Sanofi se mostrando favorável à incorporação de enzimas para o tratamento da doença de Fabry, opinião de médicos e associações corroborando com a incorporação e a principal contribuição da indústria fabricante com novos dados e informações. A principal informação exposta se deu na introdução de um novo dado de sobrevida vindo de um estudo nacional, gerando uma mudança na razão de custo-efetividade incremental de R\$213.473 por QALY. Mostrou ainda um importante dado financeiro que mostra uma grande mudança orçamentária, vez que com a incorporação, o valor pago pelo SUS cairia por volta de 25%. Não menos importante, a contribuição mostrou que organismos internacionais como o NICE já haviam incorporado a tecnologia. Após a apresentação a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) fez breves questionamentos sobre as mudanças de valores sendo seguida as falas pelos representantes do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do Conselho Federal de Medicina (CFM). Basicamente a discussão pautou-se sobre a judicialização

e sobre o limiar para doenças ultrarraras, que foram respondidas e discutidas. Colocado em votação simples houve unanimidade na aprovação da incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do alfadalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, conforme protocolo clínico do ministério da saúde.
Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº800 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: mesalazina para retocolite ulcerativa idiopática leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão.

Título do tema: mesalazina para retocolite ulcerativa idiopática leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão.

Tecnologia: Mesalazina sachê oral (2 g).

Indicação: Tratamento (indução e manutenção da remissão) da retocolite ulcerativa leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Laboratórios Ferring Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário, em sua 113ª Reunião Ordinária, no dia 05 de outubro de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Considerou-se a ausência de superioridade da mesalazina sachê em eficácia, segurança e adesão comparado aos comprimidos; a diferença de preço entre a apresentação em sachê e as outras apresentações orais disponíveis no SUS e a impossibilidade de se garantir economia de recursos estimada no impacto orçamentário com a incorporação do sachê devido à provável migração dos usuários da mesalazina em comprimido ao longo do tempo.

Consulta Pública (CP) nº73 /2022: Disponibilizada no período de 03 de novembro de 2022 a 22 de novembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº73 /2022 por: Representantes da empresa demandante e colaboradores do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde

da Fundação Oswaldo Cruz - Brasília (PEPTS/Fiocruz-Brasília), além do médico especialista convidado para a Reunião.

ATA: A representante da empresa destacou que a retocolute ulcerativa (RCU) é uma doença de pacientes jovens, que se caracteriza por seis a 20 diarreias com sangramento por dia, trazendo impactos laborais e financeiros na vida do indivíduo. Salientou que a sequência terapêutica na RCU se inicia com a mesalazina, podendo necessitar do uso de corticoides, até chegar aos imunobiológicos, onde os custos com o tratamento alcançam patamares mais elevados. Relatou as queixas persistentes dos pacientes quanto à presença dos comprimidos excretados juntamente com as fezes, as recaídas constantes durante o tratamento e a dificuldade de acesso a todas as apresentações da mesalazina em comprimido por meio do SUS. Ressaltou que a posologia da mesalazina, devido à dose diária recomendada, juntamente com o tamanho e a quantidade dos comprimidos a ser ingeridos são determinantes para a baixa adesão do paciente ao tratamento. Enfatizou a necessidade em disponibilizar apresentações da mesalazina com altas doses e de liberação controlada, o que refletiria em maior comodidade posológica, melhor adesão ao tratamento, redução no número de recidivas e complicações da RCU e mais eficiência no uso dos recursos do sistema de saúde. O representante da empresa ponderou sobre as questões econômicas que subsidiaram a recomendação preliminar e argumentou que o consumo estável da mesalazina comprimido de 400 mg ao longo do tempo após a introdução das apresentações de 500 mg e 800 mg sugere não haver migrações futuras com a possível incorporação do sachê 2 g; que o comparador para a intervenção proposta é o comprimido de liberação prolongada devido à tecnologia de liberação do medicamento de ambas as tecnologias e que diante deste comparador o sachê apresentou custo mensal menor, principalmente com a nova proposta comercial, que reduziu para R\$ 3,96 o preço proposto do sachê 2g para a incorporação, e que a opção por manter o *market share* com foco no comprimido de liberação prolongada também se justifica pela comparabilidade das tecnologias de liberação dos medicamentos. Lembrou que a incorporação do sachê significaria mais concorrência, pois haveria mais uma tecnologia de liberação prolongada competindo por preço. Questionado, o representante afirmou não ter como responder pela empresa demandante acerca da manutenção do preço proposto do sachê 2 g para incorporação para todas as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), considerando que a mesalazina é de responsabilidade de aquisição dos Estados, mas sugere que a solicitação de compra poderia referenciar a liberação prolongada, favorecendo a concorrência entre as apresentações. A colaboradora do PEPTS/Fiocruz-Brasília contextualizou a demanda, reforçando os principais aspectos relacionados com a pergunta de pesquisa; os estudos selecionados; os resultados de eficácia, adesão e segurança, bem como a

qualidade da evidência encontrada; a metodologia utilizada na avaliação econômica (AE) e na análise de impacto orçamentário (AIO) e os seus resultados; as recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde e o monitoramento do horizonte tecnológico que fora apresentado durante a apreciação inicial do tema. Informou que foram recebidas 683 contribuições na CP nº 73/2022, sendo 172 por meio do formulário técnico-científico e 511 por meio do formulário de experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação preliminar, destacando a aceitabilidade e a adesão ao tratamento, o controle da doença e a qualidade de vida do paciente, o acesso ao medicamento e a economia para o SUS com a apresentação sachê. Com relação às evidências clínicas, as contribuições favoráveis ao sachê enfatizaram a eficácia e a segurança similar em relação à apresentação em comprimidos e a sua comodidade posológica. As publicações sugeridas já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta. Com relação à AE e à AIO, os comentários favoráveis ao sachê ressaltaram o custo menor em relação aos comprimidos, a melhor adesão à terapia, o alto custo do tratamento para os pacientes e a possível economia ao longo de cinco anos. Em sua contribuição, o proponente destacou que a demanda por mesalazina no SUS não demonstrou grandes migrações entre as apresentações em comprimidos no período de 2019 a 2021; a inviabilidade da comparação dos custos entre as tecnologias de liberação prolongada frente às formas convencionais, devido às diferenças em seu desenvolvimento, e a nova proposta de preço, no valor de R\$ 3,96 a unidade de mesalazina sachê, que trouxe maior economia em comparação com a apresentação de 500 mg em comprimido de liberação prolongada disponível no SUS, impactando em uma economia de até cerca de R\$ 142,0 milhões ao final de cinco anos, dependendo da dose diária do medicamento. Considerando a possível migração das demais apresentações em comprimido, com a nova proposta de preço, a economia poderia chegar a aproximadamente R\$ 42,0 milhões durante o mesmo período, dependendo da dose diária do medicamento. A maioria das contribuições de experiência ou opinião foram contrárias à recomendação inicial. Como pontos positivos do sachê, foram destacados a maior adesão ao tratamento, a disponibilidade da mesalazina no cólon, a melhoria na qualidade de vida e a possibilidade de aumento das opções terapêuticas no SUS. Como pontos negativos do sachê, foram considerados o alto custo, a sua indisponibilidade no SUS e a dificuldade de encontrá-lo na rede privada. Na experiência com outras tecnologias, foram citados azatioprina, sulfassalazina, infliximabe, adalimumabe, entre outros. Como pontos positivos, a eficácia do tratamento com mesalazina comprimido se destacou. Como pontos negativos, a dificuldade no uso se destacou para a mesalazina comprimido, o alto custo se destacou para os

imunobiológicos e os efeitos adversos se destacaram para os corticoides, os imunobiológicos e os demais medicamentos disponíveis no SUS. O médico especialista declarou os seus vínculos e a ausência de conflitos de interesses. Saliente que a diferença entre as apresentações sachê e comprimido estão relacionadas com a farmacocinética, uma vez que possuem o mesmo mecanismo de ação, e que não deveria se comparar apresentações com biodisponibilidade distintas. Reforçou que a ausência de efeito da mesalazina devido à sua indisponibilidade no organismo contribui para ocorrer falha no tratamento, levando à utilização de imunobiológicos e elevando o custo da terapia. Alertou para a relação demanda e oferta, uma vez que se o medicamento não está disponível nas Secretarias consequentemente não será percebida a sua necessidade. Frisou que a migração das demais apresentações disponíveis no SUS para o sachê em caso de incorporação ocorrerá, pois trata-se de um medicamento com melhor biodisponibilidade e comodidade para o paciente, favorecendo a sua adesão ao tratamento, e confirmou a dificuldade dos pacientes em encontrar a mesalazina sachê no mercado. Questionado, enfatizou que a utilização dos biológicos devido à ausência de efeito da mesalazina por questões de biodisponibilidade seria mais oneroso para o sistema e esclareceu que a dose da mesalazina é escalonada durante o tratamento com base na resposta clínica e laboratorial apresentada pelo paciente, podendo variar de 1,6 g a 4,8 g diários, a depender da gravidade da RCU. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a estimativa de economia de recursos com a possível incorporação da mesalazina sachê, principalmente com o novo preço proposto para incorporação; (ii) o risco que a possível migração das apresentações da mesalazina comprimido disponíveis no SUS pode trazer no impacto orçamentário diante dos benefícios que a apresentação sachê pode trazer para os pacientes e (iii) a preocupação com a garantia da manutenção do preço proposto para incorporação da mesalazina sachê 2 g para todas as SES. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em pacientes adultos. Considerou-se os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes, apesar das incertezas no impacto orçamentário devido à possível migração entre as apresentações da mesalazina e da dificuldade em se garantir o preço proposto pela empresa para todas as SES. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº798 /2023.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alcindo Cerci Neto	CFM
Alexandre Martins de Lima	SE/MS
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Irineu Francisco Delfino Silva	AMB
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
José Eudes Barroso Vieira	SAPS/MS
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Leandro Pinheiro Safatle	SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Maria do Carmo Andrade Filha	SESAI/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Rachel Riera	NATS

15 de março de 2023

Presentes: AMB, ANS, ANVISA, CFM, CNS, CONASS, SAES/MS, SAPS/MS, SECTICS/MS, SE/MS, SGTES/MS, SVSA/MS e NATS.

Ausentes: CONASEMS e SESAI/MS

Apreciação inicial do darunavir 800mg para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Título da demanda: Darunavir 800 mg para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Tecnologia: Darunavir 800 mg.

Indicação: Tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do darunavir 800 mg, a área técnica destacou que se trata de uma nova apresentação do darunavir, que já está incorporado no SUS, mas em uma dose que permita a mudança posológica de duas administrações diárias para apenas uma, mantendo a eficácia e segurança. Após declarar que não possui conflitos de interesse, o técnico do DGITS, que acompanhou o NATS CDTs nas demandas de HIV, apresentou as evidências clínicas sobre o darunavir 800 mg, comparado ao darunavir 600 mg, advindas do mesmo ensaio clínico randomizado de fase 3. Com a certeza da evidência variando entre alta e moderada nos

desfechos, verificou-se uma não-inferioridade do esquema terapêutico com darunavir 800 mg em relação ao esquema com darunavir 600 mg. A partir dessa observação, conduziu-se uma análise de custo-minimização, na qual apenas os custos foram comparados, chegando-se a uma economia anual de R\$ 1.730,10 por paciente. Assim também, na análise de impacto orçamentário estimou-se uma economia de R\$ 73.462.363,50 no primeiro ano e de R\$ 402.542.527,51 no acumulado dos cinco anos. Das agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde, apenas no *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, encontrou-se uma recomendação do darunavir 800 mg comparado ao de 600 mg. Na avaliação, o SMC considerou que a dose de 800 mg é não inferior àquela de 600 mg. Tal consideração também foi demonstrada na perspectiva da paciente que apresentou o seu relato do tratamento do HIV durante a Reunião da Conitec. Em sua fala, a paciente reforçou que as suas taxas virais se mantiveram indetectáveis após a mudança do esquema de 600 mg para 800 mg. Como principal impacto observado em seu cotidiano, a paciente relatou o fato de se administrar darunavir 800 mg apenas uma vez ao dia, ao invés de duas administrações diárias como era com a dose de 600 mg. Além disso, destacou que suas taxas de triglicerídeos abaixaram após a mudança. Não havendo mais questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do darunavir 800 mg para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Apreciação inicial do dolutegravir 5 mg para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças

Título da demanda: Dolutegravir 5 mg para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças.

Tecnologia: Dolutegravir 5 mg.

Indicação: Tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do dolutegravir 5 mg, a área demandante destacou que se trata de um medicamento que apresenta alta barreira genética para mutações de resistência, facilidade posológica (comprimido dispersível) e é uma apresentação farmacêutica que permite o tratamento de pacientes pediátricos, já que atualmente só está incorporado no SUS o dolutegravir 50 mg, com indicação para acima de 6 anos de idade. Após declarar que não possui conflitos de interesse, a colaboradora do NATS CDTs reembrou que o tratamento dessa população é composto por dois inibidores de transcriptase reversa análoga de nucleosídeo e um antirretroviral de classe diferente, que neste caso seria o dolutegravir 5 mg em substituição ao lopinavir/ritonavir ou raltegravir comprimido mastigável. Na síntese das evidências clínicas, foram incluídos três estudos que demonstraram a não inferioridade do esquema com dolutegravir 5 mg, quando comparado a outros esquemas sem dolutegravir. A certeza da evidência foi alta para o desfecho de eficácia e moderada para a segurança. Nesse sentido, na avaliação econômica considerou-se adequada uma custo-minimização, em que apenas custos são comparados, por conta da não-inferioridade observada. Como resultados, verificou-se um custo anual incremental por paciente de R\$ 7.486,38 com a incorporação do dolutegravir 5 mg. Além disso, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 7.049.698,08 no primeiro ano e de 26.496.476,44 no acumulado de cinco anos. Não foram encontradas recomendações de agências internacionais sobre a tecnologia e indicação. Já no monitoramento do horizonte tecnológico, foram detectadas três tecnologias potenciais, sendo atazanavir, etravirina e raltegravir. Não havendo questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dolutegravir 5 mg para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em

consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do dolutegravir 5 mg para tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

Apreciação inicial do raltegravir granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas ao HIV.

Título da demanda: Raltegravir granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas ao HIV.

Tecnologia: Raltegravir 100 mg granulado.

Indicação: Profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz. Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do raltegravir granulado, a área demandante enfatizou que a principal justificativa para sua incorporação é o fato de a opção atual (nevirapina) demonstrar uma taxa de resistência primária de 18,74%, enquanto entende-se que o raltegravir teria uma capacidade muito menor de levar ao desenvolvimento de resistência. Após declarar que não possui conflitos de interesse, a colaboradora do NATS CDTs reforçou, brevemente, algumas informações clínicas da doença e passou para a explanação sobre as evidências clínicas, tendo sido encontrado apenas 1 ensaio clínico de fase 1, sem grupo comparador, que demonstrou que o raltegravir foi bem tolerado pelos pacientes neonatos. Na avaliação da certeza da evidência, o grupo considerou uma certeza moderada para o desfecho de segurança e tolerabilidade. Quanto à avaliação econômica, foram considerados parâmetros obtidos por opinião de especialistas devido à escassez de informações sobre o tema. A análise de custo-efetividade conduzida resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental de R\$ 6.538,26 por caso evitado de

infecção por HIV em neonato. No impacto orçamentário, estimou-se um impacto incremental de R\$ 1.120.269,90 no primeiro ano e de R\$ 6.098.699,79 no acumulado de cinco anos. Não foram encontradas recomendações de agências internacionais sobre a tecnologia e indicação, assim como não foram detectadas tecnologias potenciais no monitoramento do horizonte tecnológico. Após a discussão ser aberta aos membros do Plenário, a representante dos NATS questionou a certeza da evidência definida como moderada, enquanto em sua avaliação seria uma certeza baixa ou muito baixa. Além disso, solicitou que se constasse no relatório de recomendação que, se tendo uma recomendação favorável, a decisão do Plenário não teria se baseado unicamente na evidência disponível, mas também contemplando outros elementos para a tomada de decisão, como o perfil de resistência descrito pela área técnica. Não havendo mais questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do raltegravir granulado para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Irineu Francisco Delfino Silva Massaia	AMB
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
José Eudes Barroso Vieira	SAPS
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM

<i>Luciene Fontes Schluckebier Bonan</i>	<i>SECTICS</i>
<i>Natália Aurélio Vieira</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	<i>SE</i>
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Rachel Riera</i>	<i>NATS</i>
<i>Roberto Eduardo Schneiders</i>	<i>SECTICS/MS</i>