

Ata da 117^a Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

28 de março de 2023

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

Ausentes: CONASEMS, SAPS/MS e SESAI/MS.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107^a Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

Apreciação inicial do rituximabe em associação à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica (LLC).

Título da demanda: Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica

Tecnologia: Rituximabe

Indicação: Em associação à quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida) para primeira linha de tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC).

Solicitação: Incorporação

Demandante: Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS)

Apresentação: Colaboradora do Colaborador do INCA – Instituto Nacional do Câncer.

ATA: A reunião iniciou-se com a apresentação dos colaboradores do INCA (Instituto Nacional do Câncer) contextualizando a demanda, apresentando a doença leucemia linfocítica crônica (LLC), sua epidemiologia, prevalência, incidência, sintomatologia, tratamento disponível atualmente no SUS, e relatou que o tratamento é realizado de acordo com a condição clínica do paciente. Após a contextualização da doença relatou a pergunta PICO da demanda, a estratégia de busca e os estudos encontrados, apresentou as evidências, efeitos desejáveis, indesejáveis, o risco de viés e a avaliação da qualidade dos dois estudos encontrados. Após foi apresentado a avaliação econômica, informou que foi realizada uma análise de custo-utilidade, detalhado o horizonte temporal e os custos utilizados para a realização desta avaliação econômica, foi informado que rituximabe é utilizado apenas em seis ciclos. Apresentou o ICER (Razão de Custo Efetividade Incremental) e as variáveis que mais impactavam, e foi demonstrado que em ambas as variáveis

dos parâmetros utilizados o ICER não ultrapassou R\$40.000/QALY (Qualidade de vida ajustados a qualidade). Foi informado que para a análise do impacto orçamentário, com a finalidade de estimar uma média registrada de tratamento para o procedimento quimioterapia de LLC em primeira linha, foi realizado uma demanda aferida no período de 2017 a 2021. Demonstrou o market-share e o impacto orçamentário estimado para o primeiro ano ao quinto ano caso incorporado a tecnologia, foi demonstrado dois cenários utilizados, os quais foram realizados variando os custos em 50% para mais ou para menos. Sobre as agências internacionais foi informado que NICE (National Institute for Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) e PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) já recomendam o uso dessa tecnologia há algum tempo. Sobre o MHT, foi informado que foi utilizado a mesma pergunta PICO realizada para à análise de evidências clínicas, relatado que foi detectado e identificadas sete tecnologias com estudos em andamento e alguns concluídos, entretanto nenhuma tecnologia com registro para essa indicação. Em conclusão o uso do rituximabe associado à fludarabina e ciclofosfamida (FCR) aumentou a SLP (sobrevida livre de progressão) e a SG (Sobrevida global) de pacientes com LLC em primeira linha de tratamento, em comparação aos pacientes que receberam fludarabina e ciclofosfamida (FC), além do que, a inclusão do rituximabe associado à fludarabina e ciclofosfamida possibilita a atualização de opções terapêuticas para o tratamento em primeira linha da LLC para todos os pacientes atendidos pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e equipara as recomendações do Brasil às das principais agências internacionais de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde). Após a apresentação dos colaboradores do INCA, o representante dos pacientes informou que é paciente de LLC, com diagnóstico em 2009 em um risco intermediário da doença, relatou que fez acompanhamento durante 3 meses, e os médicos recomendaram o uso da FCR. Informou que todos os custos foram pagos pelo plano de saúde do paciente e relatou que a efetividade desse tratamento é de remissão total da doença. Informou que ficou algum tempo com a imunidade muito baixa, mas que desde então está em remissão da doença. Foi questionado pela técnica do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) se o paciente apresentou algum efeito adverso durante o tratamento. Paciente esclareceu que o uso de rituximabe provocou uma diminuição dos linfócitos muito grande, causando uma neutropenia, entretanto relatou que o único efeito adverso foi referente ao uso da fludarabina que causou uma anemia hemolítica diagnosticada seis meses após o uso do medicamento, relatou apenas a questão da imunidade muito baixa por um período de dois anos devido ao uso de rituximabe o qual informou que é bem forte, informou também que durante todo o tratamento utilizou antifúngicos para profilaxia. Representante da ANS (Agência Nacional

de Saúde Suplementar) perguntou ao participante se o tratamento foi realizado pela saúde suplementar e o paciente relatou que todo o tratamento foi coberto pelo plano de saúde e que a cobertura dos antifúngicos, como não era de custo elevado, nem pleiteou pelo plano, paciente arcou com os custos. Após esclarecimentos do paciente, foi passada a fala ao especialista, este colocou que a incorporação do rituximabe associado a fludarabina e ciclosporina, do ponto de vista técnico, já está atrasado em torno de 15 anos, pois a qualidade do tratamento em termo de eficácia é bem superior aos disponíveis atualmente. De forma simplificada, relatou que esse tratamento tem a necessidade de mitigar a lacuna do tratamento de LLC, a qual existe atualmente e informou que do ponto de vista do controle de doença o tratamento é bem significativo, mesmo considerando o alto custo da tecnologia, que é justificado pelo benefício clínico. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) perguntou ao especialista se os pacientes que chegam mais idosos ou em estado avançado da doença fariam o uso do esquema FCR. Especialista esclareceu que na prática clínica todos fazem o uso do rituximabe e relatou que o INCA incorporou por custeio próprio o rituximabe, pois foi entendido que o rituximabe era uma forma de tratamento mais eficaz e com segurança relatada adequada. Relatou que a orientação é que todos os pacientes devem fazer o uso de rituximabe, mesmo considerando a idade e comorbidade desses pacientes. Explicou que a fludarabina é mais tóxica, e que para pacientes jovens faz os três medicamentos (FCR) e em pacientes mais idosos que não suportam a fludarabina é realizado uma análise para o uso dessa terapia, reforçou que o tratamento é baseado em rituximabe. Representante da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) questionou ao especialista em relação a população alvo, pois nas evidências é relatado a idade média de 61 anos para uso de rituximabe, e na literatura há a ressalva para pacientes acima de 65 anos, entretanto ressaltou que nos casos de infecções graves acredita que seja em função do uso de rituximabe e questionou sobre a alternativa do uso de bendamustina para a população acima de 65 anos. Especialista explicou que em relação aos eventos adversos é de conhecimento que a maioria das infecções são referentes ao uso de fludarabina. Explicou que a imunoterapia com rituximabe pode ter predisposição para as infecções virais, e que a maior parte de infecções relatadas da quimioterapia é a neutropenia, e que a fludarabina pode levar a casos de mielodisplasia. Sobre a bendamustina informou que é pouco utilizada é que é um substituto da fludarabina e ciclofosfamida em pacientes que não toleram a fludarabina, mas este possui um alto valor de mercado e por isso não é muito utilizado. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) questionou a respeito da utilização do termo generalização dos resultados no relatório, que a resposta do especialista foi no sentido que não há razão para a interação do

uso da FCR, visto que já é uma terapia utilizada há tantos anos, e sugere aos colaboradores do INCA para mudar a frase no relatório, relatou que não há razão para criar incerteza porque é baseado em evidência, e questionou ao colaborador que realizou o relatório porque o risco de viés foi considerado grave nos estudos. Colaborador do INCA relatou que para avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta Robin2, o alto risco de viés foi considerado porque não houve cegamento nos dois estudos, não foi relatado os desvios na intervenção e também não estava disponível o protocolo de análise de dados realizado pelos autores. Representante do Conass relatou que não ficou convencido, acredita que o risco de viés grave não é alto e que essa ferramenta utilizada é um julgamento e sugere que a avaliação seja revista e relatou preocupação de estar aprovando algo que apresente um risco de viés alto, pois o grave remonta à algo que não é confirmatório. Colaborador do INCA respondeu que na verdade é uma limitação do instrumento e relatou que fará uma revisão e observação sobre os pontos levantados. SECTICS relatou que com base nos pontos discutidos, sugeriu o encaminhamento da demanda como favorável à consulta pública, e todos os membros acompanharam o voto da representante da SECTICS. Representante da ANS questionou sobre a escolha do paciente e sugeriu que a escolha não seja feita de pacientes que tenham realizado o tratamento pela saúde suplementar e representante da SECTICS esclareceu que a escolha é baseada em pacientes que fizeram o uso da tecnologia e que como na maioria dos casos é uma solicitação de incorporação, e a tecnologia não encontra-se disponível pelo SUS, a probabilidade é que o paciente tenha utilizado a tecnologia através da judicialização ou pela saúde suplementar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do medicamento rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

Apreciação inicial da inclusão da apresentação de hidróxido de alumínio 60 mg/mL suspensão oral.

Título da demanda: Hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL para o tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo

Tecnologia: Hidróxido de alumínio 60 mg/mL suspensão oral.

Indicação: Diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DAF/SECTICS/MS).

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

ATA: O colaborador do DGITS iniciou a apresentação explicando que a demanda se justificou pela necessidade de ofertar, para crianças e indivíduos com dificuldade de deglutição, forma líquida do hidróxido de alumínio, uma vez que essa apresentação fora excluída do Sistema Único de Saúde (SUS) em função de caducidade do registro sanitário. Explicou que a suspensão que se pretende incorporar tem a concentração diferente daquela excluída. A que se pretende incorporar se apresenta na concentração de 60 mg/mL (6%) e a excluída apresentava concentração de 61,5 mg/mL. Informou que a suspensão a 6% se enquadra, do ponto de vista regulatório, na categoria de medicamentos isentos de registro sanitário e que as especificações analíticas para a produção de medicamentos dessa categoria seguem a Farmacopeia Brasileira ou outros compêndios reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Explicou que, no caso do hidróxido de alumínio em suspensão, permite-se segundo a Farmacopeia Brasileira uma variação no teor ativo da suspensão de 10% para mais ou para menos em relação à concentração de 6%. Concluiu que como a diferença entre a suspensão de 60 mg/mL e de 61,5 mg/mL havia uma diferença em termos de teor de princípio ativo de 2,5%, considerava-se as duas apresentações equivalentes. Disse que em função dessa equivalência o relatório de recomendação seria composto por análise de evidência clínicas e impacto orçamentário, mas não por estudo econômico. Em seguida apresentou as evidências clínicas relativas à utilização do hidróxido de alumínio em gastrite, úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico. Nesse contexto explicou que a maioria dos estudos controlados randomizados incluídos eram da década de setenta e oitenta e com alto risco de viés. Comentou que o uso de hidróxido de alumínio fora associado, nas três doenças, a uma diminuição dos sintomas, mas não à resolução de lesões epiteliais. Para a resolução de sintomas, tratamentos com hidróxido de alumínio foram mais eficazes que placebo e igualmente eficazes a antagonistas dos receptores de histamina H₂. Na sequência apresentou a análise de impacto orçamentário, explicando que, para a estimativa dos gastos orçamentários futuros, foram considerados os dados de consumo no SUS do hidróxido de alumínio (HA) nas concentrações de 60,0 e 61,5 mg/mL. Explicou que utilizou a média ponderada dos custos de três diferentes apresentações de HA para definir o custo médio do medicamento a ser utilizado no estudo. Por fim, estimou que o impacto orçamentário proveniente de uma possível incorporação da apresentação de HA de 60,0 mg/mL seria em média 1,3 milhões nos anos de 2023 e 2024 e de 1,5 a 1,7 milhões nos

próximos três anos, para um total de 7,6 milhões em cinco anos. Finalizou assim a apresentação. Em seguida representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) comentou sobre a importância da demanda devido à exclusão do hidróxido de alumínio no passado e a ausência desse medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Assim, questionou qual fora a fonte dos dados de consumo utilizados para a projeção de impacto orçamentário e, considerando a exclusão da ranitidina da Rename e o consumo irracional de omeprazol, perguntou se o técnico de DGITS estimara a possibilidade de deslocamento da curva de consumo do HA em função da ausência da ranitidina e de uma possível substituição dessa por HA. Comentou que em função disso a estimativa poderia estar subestimada. O técnico do DGITS explicou que os dados de consumos foram extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) e que a evidência sobre a substituição entre HA e antagonistas H₂ é constituída por estudos com alto risco de viés e que, portanto, não se poderia fazer essa afirmação de substituição com certeza. Reforçou que o HA foi considerado mais eficaz na diminuição de sintomas, mas não na resolução de lesões, ou de H. pylori e, portanto, é possível que indicações distintas entre o HA e os antagonistas H₂ permaneçam. Em seguida representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) questionou sobre a comparação entre placebo e hidróxido de alumínio ou hidróxido de alumínio e magnésio, complementando que se tratam de medicamentos diferentes. Disse também que o uso da ranitidina vem decaindo desde 2020 em função da detecção de impurezas, nitrosaminas, nas formulações desses medicamentos, com consequente suspensão do uso pela Anvisa. Complementou que a ranitidina foi aos poucos substituída por cimetidina e famotidina. Fez mais um questionamento, sobre o PICO utilizado nas buscas da literatura, mais especificamente sobre as indicações, a saber, o tratamento de úlceras, citando que o HA seria empregado como adjuvante e não como tratamento principal. Sobre o primeiro questionamento o técnico respondeu que em grande parte dos estudos utilizou-se hidróxido de alumínio em associação à hidróxido de magnésio e que grande parte da evidência seria indireta, inclusive contribuindo para a diminuição da qualidade da evidência. Sobre as indicações o técnico do DGITS disse que utilizou as indicações como constavam nas resoluções da Anvisa citadas. Depois, representante do Conasems comentou que em função da ausência de ranitidina e cimetidina da Rename o uso de hidróxido de alumínio poderia, em relação à resolução de sintomas, ser utilizado para diminuir o uso irracional de omeprazol. Disse que seria necessária uma melhor estruturação da demanda no sentido de orientar a atenção básica no tratamento da sintomatologia de gastrite e úlceras. Em seguida representante da Secretaria de Vigilância Sanitária e Ambiente (SVSA) comentou que a estimativa baseada na regressão linear poderia subestimar a estimativa de

consumo e perguntou se essa solução matemática seria a mais adequada para fazer a projeção de consumo do hidróxido de alumínio. Comentou também que esperava ver na análise de impacto orçamentário medidas de variação do consumo projetado, inclusive com previsões menos conservadoras de consumo. Técnico do DGITS respondeu que poderia refazer o modelo buscando soluções matemáticas mais adequadas para o tratamento da série de dados de consumo e a devida extração e também buscar fazer avaliações com metodologia epidemiológica como parâmetro de comparação. Representante da SVSA sugeriu que se utilizasse intervalo de confiança e também projeções de incrementos nas curvas de consumo. O técnico do DGITS respondeu que fará as alterações propostas e as apresentará no retorno e consulta pública. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60,0 mg/mL.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

Título do tema: belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alto grau de atividade da doença apesar da terapia padrão, que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

Tecnologia: Belimumabe.

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

Solicitação: Incorporação.

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois

imunossupressores prévios. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere ao impacto orçamentário, tendo em vista o parâmetro de falha terapêutica e o pressuposto de fracionamento das doses, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação.

Consulta Pública (CP) nº 01/2023: Disponibilizada no período de 17 de janeiro de 2023 a 06 de fevereiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº01 /2023 por: Representantes da empresa demandante; colaboradores do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz - Brasília (PEPTS/Fiocruz-Brasília), além da médica especialista convidada para a Reunião.

ATA: A colaboradora do ISC/UFBA contextualizou a demanda e reembrou a recomendação preliminar da Conitec. Informou que foram recebidas 1.694 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião na CP nº 01/2023, sendo que 1.670 foram favoráveis à incorporação da tecnologia. O direito à saúde, à efetividade e à qualidade de vida se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. A redução ou remissão dos sintomas, o fracionamento, a retirada dos corticoides e da polifarmácia e a melhora na qualidade de vida foram considerados os pontos positivos na experiência com belimumabe. Como pontos negativos, foram considerados o alto custo, o difícil acesso e a via de administração. Na experiência com outras tecnologias, a redução ou remissão dos sintomas, o uso combinado de fármacos, o maior acesso e a melhoria transitória se destacaram como pontos positivos. Os eventos adversos (EA) múltiplos e graves, a dificuldade no desmame, a perda de efetividade e o risco de morte se destacaram como pontos negativos do belimumabe. Na experiência com outras tecnologias, hidroxicloroquina, metotrexato e azatioprina foram os mais citados. A melhora transitória com o uso combinado ou sequenciado de medicamentos para tratar o LES e os EA variados e graves, sobretudo com o uso prolongado de corticoides, se destacaram nas contribuições. O representante da empresa caracterizou a LES como doença autoimune e multissistêmica; mencionou sobre os períodos de atividade e remissão ao longo do tempo da LES e destacou que os maiores danos relacionados com a doença ocorrem no período de atividade e no uso prolongado de corticoides. Informou que cerca de 30% dos pacientes apresentam dano no primeiro ano da LES, que cerca de 50% apresentam algum dano dentro de cinco anos e que a maioria dos danos está relacionada com o uso de corticoides. Ressaltou que os custos relacionados com a doença são maiores em que tem mais danos e que os pacientes

que conseguem permanecer com baixa atividade da doença por mais tempo apresentam menores chances para danos e maior sobrevida. Reforçou que os objetivos do tratamento do LES são o controle da atividade da doença, a prevenção de dano com menor dose de corticoide e a melhora da qualidade de vida. Enfatizou que os medicamentos disponíveis no SUS nem sempre são capazes de controlar a atividade da doença com dose segura e que o belimumabe como adjuvante à terapia padrão poderia auxiliar no rompimento do ciclo atividade da doença, uso de corticoide e dano. A representante da empresa salientou que uma nova avaliação econômica (AE) foi elaborada após a análise crítica do dossiê, que considerou os dados de utilidade internacional; a manutenção somente da apresentação intravenosa (IV) de 400 mg como intervenção, visando garantir o fornecimento ininterrupto do belimumabe ao governo; a atualização dos preços dos comparadores com base no Banco de Preços em Saúde; a exclusão do fracionamento de doses do modelo; o ajuste dos valores da atividade da doença oriundos das escalas sugerido pela Conitec entre os pacientes respondedores e os que não respondem ao tratamento e o novo preço proposto para o medicamento, que passou a R\$ 26.743,00 o tratamento anual por paciente. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) estimada na nova AE foi de R\$ 245.471,82 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Assumindo o ajuste na falha a pelo menos dois imunossupressores, passando de 1,58% para 10,0%, ao invés dos 42,0% sugeridos pela Conitec, a exclusão do fracionamento de doses e o novo preço proposto para o belimumabe, a nova análise de impacto orçamentário (AIO) estimou um incremento de aproximadamente R\$ 57,9 milhões ao final de cinco anos. Questionados, os representantes informaram que é possível realizar a importação direta do belimumabe ou solicitar a sua isenção de impostos; que uma das metas do tratamento é deixar o paciente com dose mínima de corticoide, apesar da dificuldade em alcançá-la; que há estudos observacionais demonstrando a redução no dano com belimumabe a longo prazo; que a redução acima de quatro pontos no escore da SLEDAI pode ser clinicamente significativo, a depender de algumas manifestações do paciente; que o indivíduo não respondedor em seis meses deverá ter o uso do belimumabe descontinuado, considerando parâmetros clínicos e o índice de atividade da doença, e que o fracionamento e o compartilhamento de dose é possível, mas em centros mais estruturados de infusão. A colaboradora do PEPTS/Fiocruz-Brasília contextualizou a demanda, reforçando os principais aspectos relacionados com a pergunta de pesquisa, incluindo os desfechos de eficácia e as respectivas escalas de avaliação empregadas, como a SLEDAI; os estudos selecionados; os resultados de eficácia e segurança encontrados, bem como a qualidade da evidência selecionada; o preço proposto para incorporação do belimumabe; as metodologias utilizadas na AE e na AIO, incluindo as suas principais limitações, e os seus resultados; as recomendações de

agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde; o monitoramento do horizonte tecnológico durante a apreciação inicial do tema e a recomendação preliminar da Conitec. Informou que foram recebidas 2.066 contribuições na CP nº 01/2023, sendo 372 por meio do formulário técnico-científico. Cerca de 99% (369) das contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação preliminar, destacando a necessidade não atendida de tratamento para LES grave, a possibilidade de aumento das opções de tratamento para controle da doença, o acesso ao medicamento proposto, os benefícios clínicos da tecnologia e a possível economia de recursos para o SUS com a incorporação do belimumabe. Com relação às evidências clínicas, as publicações sugeridas já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta. As contribuições favoráveis ao belimumabe enfatizaram a eficácia e a segurança da tecnologia, os benefícios na redução do tempo de uso dos coritcoïdes e o acesso ao medicamento. Com relação à AE e à AIO, o colaborador do PEPTS/Fiocruz-Brasília informou que os comentários favoráveis ao belimumabe ressaltaram a redução de custos com outros tratamentos e intercorrências, o alto custo da tecnologia para os pacientes, os custos com a judicialização e a redução do impacto orçamentário com a aplicação de critérios de inclusão por meio de um protocolo. Em sua contribuição, o demandante justificou a ausência da análise de custo-utilidade em seu dossiê, devido a ausência de utilidades da população brasileira; a impossibilidade de se manter a sustentabilidade no abastecimento da apresentação subcutânea (SC), razão pela qual não solicitou a sua incorporação; a opção por utilizar o escore da escala SLEDAI semelhante para a ausência de resposta com a tecnologia e para os respondedores com a terapia padrão, embora tenha concordado com a crítica e proposto novos valores, e os motivos pela escolha do pressuposto de fracionamento de dose em seu modelo, apesar de ter reconhecido as dificuldades de se adotá-la no SUS e revisado a AE. O proponente argumentou que o desconto de 12,5% sugerido na análise crítica inviabilizaria a disponibilidade da tecnologia no mercado brasileiro e propôs o preço de R\$ 1.027,82 por frasco de 400 mg de belimumabe. Diante da nova proposta de preço e das atualizações do modelo, o demandante apresentou uma RCUI de R\$ 245.471,82/QALY. O proponente se mostrou contrário à utilização de 42% na falha terapêutica, justificou o motivo e propôs a utilização de 10% na falha terapêutica, com base nos dados dos pacientes do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEDMAC/HC-FMUSP). A AIO atualizada pelo demandante estimou valores incrementais aproximados de R\$ 5,4 milhões em 2023 e R\$ 57,9 milhões ao final de cinco anos, para uma população de 190 pacientes em 2023, chegando a 335 em 2027. Desconsiderando o pressuposto de 33,91% de pacientes em uso de

imunossupressores no SUS, os valores estimados seriam de aproximadamente R\$ 16,0 milhões em 2023 e R\$ 170,8 milhões ao final de cinco anos, para uma população de 1.045 pacientes em 2023, chegando a 2.119 em 2027. A contribuição da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, em parceria com o HC-FMUSP, destacou o CEDMAC no ambulatório de LES do hospital que há mais de sete anos dispensa o belimumabe e que solicita a sua incorporação para pacientes com LES a partir de cinco anos de idade com intolerância, refratariedade ou recidivas com a terapia padrão com pelo menos dois imunossupressores por um período de três a seis meses. Informou que o belimumabe foi indicado para 5% dos pacientes do centro; que 84,4% apresentaram sucesso terapêutico; que 26% dos pacientes que utilizaram o belimumabe não responderam a pelo menos uma outra terapia biológica para LES; que cerca de 33% dos casos mais complexos respondem adequadamente ao belimumabe; que a incorporação do micofenolato mofetil auxiliará com a redução no número de pacientes que não respondem a imunossupressores, motivo pela recomendação do seu uso como um dos dois imunossupressores prévios; que as preocupações operacionais com o fracionamento e o compartilhamento de doses devem ser consideradas; que será necessário a criação de novos centros de infusão pelo país e que a apresentação subcutânea poderia ser uma alternativa. A médica especialista apresentou os seus vínculos e os seus conflitos de interesses. Informou que faz parte da equipe do CEDMAC/HC-FMUSP e que auxiliou na redação da contribuição técnico-científica na CP nº 01/2023. Reforçou que tem alcançado a redução no uso de corticoides e a melhora na qualidade de vida nos pacientes tratados com belimumabe; que a tecnologia possui ação complementar aos imunossupressores; que não aumenta o risco de infecção; que a sua indicação é bem restrita no CEDMAC, sendo observado os pacientes com uso prévio de dois imunossupressores, refratários, recorrentes e com atividade importante da doença. Questionada, a especialista esclareceu que o micofenolato de mofetila traz benefícios aos pacientes e que tende a reduzir a indicação do belimumabe; que o percentual de falha terapêutica a dois imunossupressores nos pacientes com LES é de 10% no CEDMAC; que as terapias infusoriais requer tempo, disponibilidade e espaço, além das questões logísticas para o paciente; que a utilização de altas doses de corticoide poderia ser um dos critérios de indicação do belimumabe e que a descontinuação ocorreria após seis meses com ausência de redução no uso de corticoides e sem qualquer benefícios clínicos adicional e que há suspensão do medicamento por parte da paciente, mas que é um percentual inferior a 5%. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a indicação específica proposta na demanda frente as indicações aprovadas no país para o belimumabe; (ii) os possíveis critérios de inclusão e descontinuação de uso da tecnologia seriam devidamente abordados pelo protocolo clínico e

diretrizes terapêuticas do MS; (iii) as incertezas quanto à capacidade no SUS de fracionamento e compartilhamento de doses diante do número atual de centros de infusões no país; (iv) a parcela da população que mais poderia se beneficiar com a incorporação da tecnologia e (v) os modificadores, para além da gravidade de uma doença, que poderiam justificar a flexibilização do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec. Após, a matéria foi colocada em votação. Os votos favoráveis em recomendar a incorporação foram: Luciene Fontes Schluckebier Bonan (SECTICS); Nelson Augusto Mussolini (CNS) e Júlio Cesar Vieira Braga (CFM). Os votos desfavoráveis em recomendar a incorporação foram: Eduardo David Gomes de Sousa (SAES); Guilherme Loureiro Werneck (SVSA); Ivalda Silva Rodrigues (SGTES); Carlos Eduardo Menezes de Rezende (ANS); Cláudiosvam Martins Alves de Sousa (ANVISA); Luis Cláudio Lemos Correia (CONASS) e Rachel Riera (NATS). Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 117^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação no SUS belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental do belimumabe.. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº807 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: empagliflozina para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III.

Título do tema: Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e classe funcional NYHA II.

Tecnologia: Empagliflozina (Jardiance®).

Indicação: Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Boehringer Ingelheim do Brasil®

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 111^a Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de empagliflozina para o tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção

reduzida e classe funcional NYHA II no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o preço da tecnologia proposto pelo demandante causaria um impacto orçamentário substancial em relação a medicamento da mesma classe terapêutica utilizado para a mesma indicação e já incorporado ao SUS.

Consulta Pública (CP) nº 99/2022: Disponibilizada no período de 23 de dezembro de 2022 a 11 de janeiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº52 /2022 por: Grupo colaborador Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

ATA: A reunião iniciou-se com a apresentação da empresa a qual relatou que a insuficiência cardíaca de ejeção reduzida (ICFEIr) é diferente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), contextualizou a doença e apresentou as classificações da insuficiência cardíaca (IC). Relatou que a IC é a principal causa de hospitalização em pessoas acima de 65 anos, apresentou dados de mortalidade da doença, dados que demonstram que o tratamento é limitado, estudo demonstrando o benefício clínico do uso da tecnologia, diretrizes que recomendam o uso da empaglifozina para o tratamento de ICFEIr e ICFEP e ressaltou que ainda não há um PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para essa população de pacientes. Apresentou a avaliação econômica realizada para essa demanda, uma análise de custo efetividade. Foi utilizado um modelo de Markov em ciclos mensais, ressaltou que o modelo utilizado é robusto e é o mesmo modelo submetido para avaliação do NICE (National Institute for Health and Care Excellence), entretanto ainda não obteve resposta por parte dessa agência. Sobre o impacto orçamentário mostrou a população alvo e a estimativa de pacientes que esperam utilizar a tecnologia e o impacto orçamentário estimado caso haja a incorporação da tecnologia, ressaltou que a avaliação do impacto orçamentário é semelhante à de outras tecnologias já incorporadas ao SUS (Sistema Único de Saúde) e que é uma tecnologia custo-efetiva. Concluiu relatando que a ICFEP e ICFEIr é uma doença grave, com alta prevalência, sem tratamento específico disponível no SUS. Após a apresentação foi aberta a perguntas, representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) questionou a empresa se houve alguma nova proposta de preço, empresa relatou que para essa apresentação não existe nova proposta, e explicou que durante a submissão desse dossiê em consulta pública trouxe uma nova proposta de preço e que este é o menor preço praticado pela empresa em países em desenvolvimento. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) questionou a empresa sobre a taxa de difusão que foi realizada com base em processos anteriores, se existe alguma razão para a empresa acreditar que essa taxa se limitará aos patamares estabelecidos de

aproximadamente 50%, pois acredita que esses valores estão um pouco subestimados. Empresa esclareceu que foi realizada outras avaliações com taxas de difusão um pouco mais arrojadas, entretanto a empresa acredita que não haverá um grande valor, considerando os dados do DataSUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil) e informou que foi verificado o quanto vem sendo utilizado de outras tecnologias incorporadas para IC. Representante do CFM reforçou que a colocação de que não há outro tratamento no SUS não é verdadeira, pois existe diuréticos que também reduzem hospitalização, existe medicamentos com essa capacidade de benefício de prevenir morte e hospitalização e relatou que o benefício da empaglifozina é um benefício a mais sobre os outros já utilizados pelo SUS. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) ressaltou que a fala que não existe tratamento para ICFEp pode enviesar a decisão do comitê. Questionou sobre a afirmação de que este é um tratamento específico, no sentido etiológico talvez pode ser específico na população ICFEp, mas essa forma farmacêutica tem várias formas de agir e uma delas é como diurético, questionou a empresa se tem conhecimento de algum estudo de mediação que realmente mostra que o efeito é predominantemente indireto, ou seja, pelo medicamento e não pelo efeito diurético, relata que é uma tecnologia benéfica com um boa qualidade de evidencia mas não é verdade que os pacientes estão sem tratamento. Empresa explicou que o tratamento pode ser voltado para o controle de sintomas e comorbidades, como os diuréticos, e que o tratamento da pressão arterial é uma parte importante do tratamento da ICFEp. Relatou que em um estudo sobre a utilização da espironolactona foi demonstrado um desfecho primário negativo e por isso não considera que seja um medicamento para tratar essa população e que em uma análise secundária observa-se uma redução apenas para hospitalização e quando comparado a empaglifozina está demonstra um desfecho primário positivo, diferente o resultado da espironolactona e por isso ressaltou que não há um tratamento específico. Representante do Conass reforçou que dizer que não existe tratamento para ICFEp é errado, porque existe tratamento. A tecnologia avaliada incrementa valor ao tratamento tradicional, a dúvida é se é um incremento predominantemente diurético ou se é um incremento independente do efeito diurético. E empresa destacou que a empaglifozina tem efeitos além do diurético e que existem dados que demonstram o remodelamento cardíaco. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) questionou sobre a variação da avaliação econômica entre cenário base e alternativo. Empresa explicou que o cenário alternativo é o que considera os impostos e dados do banco de preço com cuidados usuais, ressaltou que o medicamento ainda não tem isenção de imposto, mas considerando que medicamentos da mesma classe já têm isenção de PIS (Programa Integração Social) e Confins

(Contribuição para Financiamento da Seguridade Social), a empresa acredita que é uma questão de tempo visto que outros da mesma classe possuem esse desconto. Representante da SECTICS ressaltou que para o caso base é o de 47 mil por QALY (Qualidade de vida ajustado em qualidade) e que o comitê não pode avaliar um pressuposto de que haverá isenção tributária. Representante da SECTICS ainda questionou sobre o desconto apresentado, se incide sobre o PMVG 18% e empresa explicou que está abaixo do PMVG (Preço Máxima de Venda ao Governo) mais que é com base no PMVG 18%. Após, especialista explicou a doença IC e o mecanismo de ação das ICEFEP e ICFEIr, relatou os tipos de danos que podem ocorrer nesses pacientes, a diferença da ICFEp e da ICFEIr, relatou que a IC aumenta com a idade e demonstrou que a IC é uma das doenças que mais provocam hospitalização no Brasil. Demonstrou que a proporção de pacientes com ICFEp vem aumentando ao longo dos anos, proporcionando um maior número de internações por estas causas. Apresentou as diferenças de evolução da doença entre ICFEp e ICFEIr e demonstrou os fatores de risco para ICFEp, o qual vem crescendo na população brasileira. Após a fala do especialista, técnica do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) apresentou a análise qualitativa e informou que a consulta pública ficou aberta entre os dias 23/12/2022 a 11/01/23 e que foram recebidas 294 contribuições de experiência e opinião, informou que em sua totalidade as contribuições foram discordantes da recomendação preliminar da Conitec, as contribuições mencionavam sobre os bons resultados do uso da tecnologia, a importância de acesso, à redução de mortalidade e hospitalizações com o uso da empaglifozina, que é uma medicação eficiente e uma opção de tratamento para pacientes de baixa renda, foi relatado também sobre a dificuldade em manter o tratamento devido ao custo do tratamento da IC. Após, colaborador do NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde) da USP/RP (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo) apresentou as contribuições técnicas científicas da demanda, fez uma breve contextualização do tema, apresentou a pergunta PICO, as evidências científicas, os desfechos considerados na análise, o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis. Informou que para a análise econômica, a razão de custo efetividade incremental (ICER) demonstrada foi de aproximadamente R\$ 34 mil por QALY, e no impacto orçamentário, foi informado que ficou em torno de 8 milhões a 91 milhões a depender do cenário avaliado, relatou que a recomendação preliminar desfavorável foi considerada pela fragilidade na evidência científica apresentada, além de incertezas quanto aos aspectos da avaliação econômica e do impacto orçamentário. Referente a consulta pública informou que foram recebidas 128 contribuições de cunho técnico científico, destas 124 discordaram da opinião da Conitec. As que discordaram relataram que existe evidência científica suficiente de eficácia e redução de

morbimortalidade e redução de hospitalização. A empresa apresentou um documento reforçando que a empaglifozina é o único medicamento com aprovação regulatória para o tratamento da ICFEp, relatou que é uma terapia custo-efetiva quando comparada com a terapia padrão disponível no SUS, relatou que o ICER encontrado na análise está abaixo do limiar estabelecido pela Conitec, e explicou que os impostos foram desconsiderados da análise pois o produto tem características necessárias para a inclusão do princípio ativo no decreto para concessão de regime especial de utilização do crédito presumido de PIS e COFINS para a desoneração de ICMS (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias após a incorporação). Após apresentação foi aberta a discussão do comitê. Representante da SECTICS relatou que essa demanda demonstrou um ICER custo-efetivo, mas não necessariamente uma relação custo efetiva será motivo para decisão, existem outras variáveis que são consideradas durante a decisão, como dados de eficácia, magnitude do efeito, perfil de segurança, qualidade dos estudos, outros aspectos que podem ser considerados para a decisão e que o limiar não é o fator decisivo. Representante do Conass enfatizou que a tecnologia é uma droga benéfica do ponto de vista clínico, a evidência é de boa qualidade e que ICFEp e ICFElr são diferentes e do ponto de vista de desfecho mortalidade a ICFElr é menos grave, entretanto a comparação foi muito utilizada nas apresentações e acredita que essa comparação não é pertinente para a incidência de morte na ICFEp. Explicou que o tratamento é mais favorável em ICFElr e relatou que controla bem os pacientes com ICFElr, esses pacientes não estão desassistidos como o relatado e ressaltou que não há comprovação que a empaglifozina tem efeito intrínseco além do diurético. Representante do CFM, questionou sobre a avaliação do monitoramento de horizonte tecnológico (MHT), que deve ser levado em consideração que outra tecnologia, fez uma proposta ao SUS muito mais interessante e foi incorporada em diversas outras situações. Relembrou que a tecnologia avaliada apresenta um valor, um custo maior para o sistema e relatou sobre o uso da dapaglifozina, informou que há ensaios clínicos semelhantes e com evidência parecida, com um custo bem menor e já incorporado em outras situações, apenas para essa situação específica não está incorporada. Técnica do DGTIS solicitou ao NATS explicações sobre a apreciação inicial da demanda, sobre o texto da recomendação desfavorável na apreciação inicial, sobre o trecho estar relacionado a incertezas em relação a evidência e ao aspecto econômico, questionou quais questões da evidência científica, porquê com toda a discussão do comitê foi entendido que não há um problema com a evidência científica, sugeriu que a conclusão da apreciação inicial seja revista, e que após essa discussão é necessário que fique claro o que havia antes da consulta pública e o que foi discutido na apreciação da consulta pública e parece que nunca houve dúvidas sobre a evidência científica, e solicitou deixar claro

essa parte no relatório. Colaborador do NATS explicou que realmente em relação a evidência foi um estudo bom, bem conduzido e com boa avaliação pelo GRADE e que os principais problemas apontados na reunião de apreciação inicial foram sobre os aspectos econômicos, principalmente em relação a subestimação dos valores, a empresa não tinha inserido impostos que poderiam variar de 18% a 30%, dessa forma os valores apresentados de ICER e impacto orçamentário poderiam estar subestimados. Técnica do DGTIS sugeriu corrigir o relatório da apreciação inicial e descrever o que foi explicado além de deixar bem claro a discussão realizada por esse comitê. Pois pela discussão, a decisão está relacionada a uma questão de valor, pois com a discussão e por toda leitura pareceu que a ICFEp era uma coisa incontrolável, e que os esclarecimentos dos cardiologistas membros desse comitê, observou-se que não é como colocado, pois na consulta pública apareceu muitos comentários de que a ICFEp não tem tratamento, que apresenta um curso da doença mais grave, e ressaltou que é fundamental essas discussões durante o processo decisório. Representante do Conass informou que se ele não fosse cardiologista estaria com outra visão em relação ao tratamento, relatou que infelizmente os especialistas que participam da reunião não vem com uma visão imparcial como deveriam, e sugeriu que os especialistas escolhidos não tenham vínculo com as indústrias, não considera ilegal o vínculo, mas na última apresentação o slide do especialista apresentava o envolvimento com 10 ou mais indústrias e ainda é declarado que não há conflito de interesse, poderia haver uma regra de pessoas que não tem vinculação, buscar pessoas mais acadêmicas. Técnica do DGTIS esclareceu que tentam especialista mais imparciais, mas que a empresa pode trazer quem ela quiser, entretanto como secretária executiva, na volta de consulta pública a busca é sempre por um especialista que seja o mais neutro possível e que sempre é buscado especialistas que trabalhem no SUS. Colaborador do NATS complementou que na discussão da apreciação inicial foi discutido que o demandante solicitou a incorporação de empaglifozina para classe funcional NYHA 2 e NYHA 3 e que no estudo multicêntrico avaliado, a maioria dos pacientes estavam classificados em NYHA 2 e que em torno de 18% dos pacientes avaliados foram categorizados como classe NYHA 3, outro ponto é que o estudo em sua maioria é realizado com pacientes com média de 72 anos com desvio padrão em torno de 9, uma população com idade mais avançada. Técnica do DGTIS questionou ao NATS sobre a classificação utilizada no relatório, relatou que a demanda é para fração de injeção levemente reduzida ou preservada, entretanto no relatório a classificação é uma, a demanda tem outro nome e quando olha o estudo existe uma faixa que não é classificada como reduzida e nem como preservada, não foi tratado como subgrupo, e não sabe se cabe alguma discussão ou uma observação, e não sabe até que ponto a tecnologia pode atuar de forma diferente ou não, ou se é absolutamente igual para o que seria o intermediário, que seria o

levemente reduzido, relatou que há termos que não estão nas classificações e clinicamente não sabe o que significa essas informações e o que acontece com esses pacientes. Representante do Conass esclareceu que essas classificações trazem uma ideia platônica de categorização, explicou que quanto menor a fração de injeção mais eventos adversos o paciente apresenta e maior será o benefício absoluto, ressaltou que também há semelhanças entre ICFEp e ICFElr e essas semelhanças podem até ser maiores que as diferenças. Representante do CFM perguntou ao representante da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) se a dapaglifozina foi submetida para insuficiência cardíaca com fração preservada. Colaborador do NATS esclareceu que na apreciação inicial a evidência foi considerada baixa em relação aos desfechos, foi discutido sobre o desfecho combinado e mortalidade por todas as causas e mesmo o Grade apresentando uma evidência alta, ressaltou que fará uma correção no relatório. Representante do Conass esclareceu que a re-hospitalização é um marcador, se há diminuição em internação reflete em um melhor controle da doença, uma variável para mensurar uma melhora prognóstica e que realmente em cardiologia os desfechos são combinados, explicou que antigamente os desfechos para IC era apenas morte, mas hoje com um bom tratamento, a incidência de morte é menor e por isso precisa combinar o desfecho, o desfecho combinado é porque está em uma fase mais avançada de melhora, de controle e o benefício é marginal. Colaborador do NATS esclareceu sobre a maioria dos pacientes se encontrarem em classificação NYHA 2 e que é uma condição clínica da doença, em relação a parte econômica relatou que a empresa apresentou uma redução de preço e sobre a dapaglifozina que surgiu durante a discussão, existe a dúvida se apresentará a mesma função para pacientes com ICFEp ou ICFElr. Representante do CFM reembrou que a dapaglifosina ainda não foi avaliada, que o estudo foi publicado no final de agosto e não sabe se já foi submetido a Anvisa, ressaltou a importância do MHT nessas situações específicas, porque os ensaios clínicos são surpreendentemente parecidos, segmento, desfecho, população. Representante da Anvisa esclareceu que na agência há um estudo de dapaglifozina de 2017 o qual foi finalizado em 2020 e que não têm informações adicionais, apenas dados de registro e não sabe se houve a submissão de inclusão para essa indicação, e ressaltou que em relação a toda discussão não há eventualmente um aumento de efeito e não fica claro o lugar que a empaglifozina ocuparia dentro das opções já inclusas para o tratamento para essa indicação. Representante da SECTICS, sugeriu encaminhar para deliberação final de recomendação a não incorporação da empaglifozina por toda a discussão, considerando que atualmente esses pacientes não estão desassistidos, que não há dúvidas sobre os desfechos do ensaio clínico, mas que em termos de recurso do SUS, e considerando que existe no MHT um concorrente de classe que já está incorporado para outras indicações

clinicas semelhantes e que apresenta uma relação de custo melhor que a empaglifozina. Representante da SAES ressaltou que esse momento da consulta pública alterou muito pouco em relação a apreciação inicial, em acordo com o já exposto e explicou sobre o questionamento realizado a empresa do porquê da adoção de taxa de difusão que se limitava aos 50%, com um cenário de 65% na análise de sensibilidade, e a resposta da empresa foi que eles se basearam no histórico de incorporações muito recentes, relembrou que o protocolo para ICFEIr foi ajustado no final do ano passado e que a incorporação ainda está em uma evolução crescente, mais ainda é algo bem incipiente para acreditar que essa indicação vai se limitar a 50 ou 65% do público alvo, então o impacto estimado pode estar subestimado em um cenário que esteja mais difundido com acesso a uma maior contingente da população, e como representante da SAES adiantou o voto como desfavorável a incorporação. Representante do Conass ressaltou que está satisfeito com a evidência de redução de hospitalização, mas nesse caso específico se existisse outras evidências, do porque ela reduz hospitalização, daria mais respaldo a decisão, um efeito específico além do diurético, acredita que a falta evidência de que é uma medicação que tem um valor além do diurético. Existe evidência de eficácia, mas falta evidência do fator mediador dessa eficácia, que nesse caso seria importante para se pagar esse preço por essa tecnologia específica, com essa custo-efetividade no limite superior estabelecido, a falta evidência de inferência causal do estudo de mediação faz com seu posicionamento seja desfavorável a incorporação. Representante do CFM declarou seu voto como favorável a incorporação da empaglifozina, considerando que ainda não há submissão da dapaglifozina na Anvisa para essa indicação e talvez esse processo pode demorar e até mesmo se a indústria terá o interesse de fazer essa submissão, não sabe se haveria mudança de custo e vota favorável, considerando que a demanda está dentro dos limites estabelecidos de boas evidências e de limite de custo-efetividade. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação no SUS do de Empagliflozina para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº808 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: ferropolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso.

Título do tema: Ferropolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso.

Tecnologia: Ferripolimaltose.

Indicação: Pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 113^a Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. Considerou-se que a evidência disponível não aponta para maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. Ademais, considerou-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental é alta em face do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis na comparação entre ferripolimaltose e sulfato ferroso.

Consulta Pública (CP) nº 76/2022: Disponibilizada no período de 08 de novembro de 2022 a 28 de novembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº76 /2022 por: consultora técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) ; colaboradoras do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: a consultora técnica do DGITS iniciou a apresentação da matéria com o resultado da análise das contribuições de experiência e opinião da consulta pública. Foram recebidas seis contribuições nessa categoria, sendo quatro de profissionais de saúde, uma de interessado no tema e uma de paciente. Desses participantes, quatro manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada; um (interessado no tema) não apresentou opinião formada; e um (profissional de saúde) manifestou-se desfavorável à incorporação. Este último argumentou que não há diferença entre a eficácia da tecnologia e o sulfato ferroso, que as evidências são de baixa qualidade e que o custo é alto. Todos informaram não ter experiência com a ferripolimaltose. Entre as opiniões favoráveis à incorporação, os pontos destacados foram a alternativa ao sulfato ferroso, o acesso e o custo-benefício. Quanto aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia, foram citadas a eficácia, rápida resposta ao tratamento, adesão e menor interação medicamentosa com alimentos. Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, foram citados o custo e as reações alérgicas. Sobre os efeitos positivos de outros medicamentos disponíveis para a indicação, principalmente o sulfato ferroso, foi apontada a melhora dos sintomas; enquanto para os efeitos negativos foram citados a falta de adesão e os efeitos adversos (alergias, diarreia e desconforto abdominal). Na sequência, a colaboradora do

Nats iniciou a sua apresentação com uma contextualização da demanda e, em seguida, apresentou a análise das contribuições técnico-científicas da consulta pública. O único participante dessa categoria manifestou-se favorável à incorporação da ferriplomaltose no SUS, mas não apresentou nenhum argumento para embasar a sua opinião. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questionou a pesquisadora do Nats sobre a motivação de incluir o sulfato ferroso como comparador na pergunta de pesquisa, visto que a indicação para a qual a tecnologia está sendo avaliada envolve pacientes com intolerância ao sulfato ferroso. A pesquisadora argumentou que a definição de intolerância, neste caso, está associada aos efeitos adversos do sulfato ferroso, que levam à descontinuação do tratamento, não sendo motivo de uma contra-indicação absoluta do seu uso. O representante do Conass manifestou-se contrário ao uso do sulfato ferroso como comparador na avaliação econômica do relatório, uma vez que, se o paciente é intolerante ao sulfato ferroso, o medicamento deixa de ser uma opção. A colaboradora do Nats afirmou que o uso do placebo não foi uma opção, visto que o DGITS considera essa uma comparação inadequada. A representante da SECTICS informou que não há essa recomendação, mas sim que se utilize um comparador que esteja disponível no SUS para a indicação. Caso não exista outro tratamento disponível, não há restrição quanto à inclusão do placebo como comparador. Os representantes da SECTICS e dos Nats questionaram o market share utilizado na avaliação do impacto orçamentário, argumentando que, por se tratar de uma população desassistida, o market share poderia não refletir o real impacto orçamentário da incorporação da tecnologia. O Nats se comprometeu a refazer a avaliação e apresentar as novas análises na reunião do dia seguinte (29/03/2023). Na manhã seguinte, o Nats apresentou a nova análise de impacto orçamentário, que considerou a ferriplomaltose versus a ausência de tratamento. Em um cenário de variação do market share de 20% a 100% ao longo de 5 anos, o impacto no primeiro ano seria de R\$ 10.515.171 e de R\$ 222.804.814 no total. No cenário sugerido pela representante do NATS, com um market share de 100% desde o primeiro ano, o impacto seria de R\$ 52.575.857 no primeiro ano e R\$ 344.225.890 no total de 5 anos. Com isso, concluiu-se que a análise apresentada na apreciação inicial do tema estava superestimada. Neste novo cenário, os membros do comitê deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ferriplomaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ficou definido que deverá ser incluída a definição de intolerância ao sulfato ferroso no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de anemia por deficiência de ferro. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 e 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, no SUS, conforme PCDT do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 810/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Título do tema: Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Tecnologia: Carboximaltose férrica IV.

Indicação: Adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS).

Recomendação preliminar da Conitec: A avaliação inicial pela Conitec ocorreu na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022. Na ocasião, os membros do Plenário presentes solicitaram informações adicionais que foram trazidas para análise na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec. Os membros do Plenário presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Consideraram que a evidência disponível aponta maior eficácia da carboximaltose férrica em relação à opção disponível do SUS, o sacarato de hidróxido de ferro, sem diferenças significativas de segurança. Ademais, consideraram que a posologia do tratamento com carboximaltose férrica, com menos infusões intravenosas, pode ser vantajosa aos pacientes do SUS.

Consulta Pública (CP) nº 82/2022: Disponibilizada no período de 06 de dezembro de 2022 a 26 de dezembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº82 /2022 por: colaboradoras do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e colaboradora do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

ATA: a colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizando a demanda. Na sequência, foram apresentadas as contribuições técnico-científicas da consulta pública. Foram recebidas 466 contribuições, sendo 23 referentes à categoria técnico-científica. A maior parte dos participantes eram profissionais de saúde (n=17). Todas as 23 contribuições estavam de acordo com a recomendação inicial da Conitec. Nenhuma das referências científicas recomendadas pelos participantes preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos no relatório de recomendação. A empresa fabricante do medicamento derisomaltose férrica participou da consulta pública, manifestando a sua concordância com a recomendação preliminar da Conitec e solicitando a incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento da anemia, no âmbito do SUS. A colaboradora do Nats destacou que durante a reunião de escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de anemia por deficiência de ferro, que conta com a participação de um painel de especialistas clínicos, a derisomaltose férrica não foi citada como uma tecnologia cuja avaliação deveria ser priorizada. Destacou também que a solicitação de avaliação de uma tecnologia pela Conitec pode ser feita por qualquer pessoa ou empresa, por vias oficiais. As contribuições acerca da avaliação econômica e impacto orçamentário não acrescentaram elementos capazes de alterar o relatório de recomendação. Em seguida, iniciou-se a apresentação das 433 contribuições de experiência e opinião pela colaboradora do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia. A maioria das contribuições esteve a favor da incorporação da tecnologia, argumentando o direito à saúde, a efetividade do medicamento e a adesão ao tratamento. Em relação aos resultados positivos da tecnologia, foram citados o modo de aplicação, a segurança e o ganho em qualidade de vida, enquanto para os resultados negativos foram citados o alto custo e os efeitos adversos. Quanto à experiência dos participantes com outra tecnologia, foram citados como resultados positivos a resposta rápida, o ganho em qualidade de vida e o baixo custo; como resultados negativos foram citados os efeitos adversos, o número elevado de infusões e a frequência de internações. Com isso, a colaboradora conclui que: (1) os argumentos a favor da incorporação e a experiência com o medicamento convergem na percepção de pouca capacidade individual de compra do medicamento; (2) as manifestações, especialmente de pacientes e seus familiares, evidenciam uma boa aceitabilidade da carboximaltose férrica; e (3) profissionais e familiares usam mais frequentemente a efetividade e segurança como argumentos para a incorporação da tecnologia ao SUS, enquanto os pacientes destacam sua demanda de acesso ao medicamento como direito à saúde. A representante dos Nats questionou o grupo elaborador sobre o motivo de as evidências serem avaliadas como de muito baixa qualidade no GRADE e a conclusão indicar que a tecnologia é eficaz. Ela sugeriu que essa informação deveria ser esclarecida no relatório. O

grupo elaborador concordou com a necessidade de ajustar a conclusão do relatório, destacando a certeza muito baixa do corpo de evidências. Além disso, complementou dizendo que a maior motivação para a recomendação inicial favorável da Conitec foi a conveniência de administração, uma vez que o tratamento atual requer um maior número de visitas ao serviço de saúde para administração do medicamento. O representante do Conass sugeriu que a pergunta de pesquisa fosse alterada, uma vez que o argumento para a incorporação deixaria de ser a eficácia e passaria a ser a conveniência da administração. A representante da SECTICS relembrou que a certeza no corpo de evidências foi considerada muito baixa devido ao estudo comparativo e não em relação à eficácia da tecnologia. O representante do Conass perguntou ao Nats o porquê da muito baixa certeza no corpo de evidências, e a colaboradora do Nats explicou que foram identificados altos riscos de viés em todos os estudos incluídos. O representante do Conass perguntou se seria possível encontrar algum estudo entre os 14 incluídos com baixo risco de viés. O Nats respondeu que não seria possível. Em seguida, a representante dos Nats na Conitec questionou se foi realizada uma análise de sensibilidade, excluindo os estudos com alto risco de viés e permitindo que o GRADE fosse feito com base nas melhores evidências disponíveis. O grupo elaborador respondeu que, como todos os estudos apresentavam alto risco de viés, não foi feita uma análise de sensibilidade. Para garantir que a pauta fosse cumprida, o representante da secretaria-executiva solicitou que fossem estabelecidos tempos de fala. Após as discussões, os membros iniciaram a votação. Os representantes do Nats, Conass e Anvisa manifestaram-se contrários à incorporação, enquanto os demais membros votaram a favor. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº809 /2023.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alcindo Cerci Neto	CFM
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS

<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	SAES/MS
<i>Guilherme Loureiro Werneck</i>	SVSA/MS
<i>Irineu Francisco Delfino Silva</i>	AMB
<i>Ivalda Silva Rodrigues</i>	SGTES/MS
<i>José Eduardo Lutaif Dolci</i>	AMB
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	CFM
<i>Luciene Fontes Schluckebier Bonan</i>	SECTICS/MS
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	CONASS
<i>Natália Aurélia Vieira</i>	SE/MS
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	CNS
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	SE/MS
<i>Rachel Riera</i>	NATS
<i>Roberto Eduardo Schneiders</i>	SECTICS/MS

29 de março de 2023

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

Ausentes: SAPS/MS e SESAI/MS.

Apreciação inicial da tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*.

Título da demanda: tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*

Tecnologias: tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

Indicação: cura radical da malária por *Plasmodium vivax*, em pacientes com 16 anos de idade ou mais (tafenoquina) e detecção quantitativa da concentração de hemoglobina total e da atividade enzimática da G6PD em amostra de sangue total humano (teste G6PD).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

Apresentação: técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e técnicos da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação do contexto da demanda, por uma técnica do DGITS, onde foram identificados o demandante (SVSA), as tecnologias em avaliação e usas respectivas indicações de uso. Foi apresentada a recomendação da Conitec em 2021, de incorporação condicionada à apresentação de dados de mundo real, considerações sobre o parecer técnico-científico apreciado à época, que tinha como objetivo subsidiar a implementação do medicamento e teste quantitativo pelo Ministério da Saúde, junto às Secretaria de Saúde Estaduais e Municipais de Manaus-AM e Porto Velho-RO, por meio da realização do estudo de viabilidade TRuST (*Tafenoquine Roll out Study*). Foi contextualizada a condição clínica (malária) e a deficiência de G6PD, bem como sua relação com o tratamento da malária, e por fim, as fichas técnicas de ambas as tecnologias em avaliação. Em outro momento a atualização das evidências de eficácia e segurança, bem como a apresentação das evidências de mundo real foram apresentadas pela SVSA. Foram apresentadas as perguntas de pesquisa e as estratégias de busca e atualização das evidências, bem como o desenho e objetivos primários e secundários no desenvolvimento do estudo de viabilidade TRuST. As fases de implementação do estudo foram descritas, bem como as unidades de saúde selecionadas e processo de capacitação dos profissionais de saúde envolvidos. Resultados das duas análises interinas foram apresentadas. Na primeira análise, 100% dos pacientes foram tratados apropriadamente com a tafenoquina com base na atividade enzimática de G6PD (n = 505), na segunda análise essa porcentagem foi de 99,6% (n = 3087). Foram reportados 15 casos de anemia hemolítica aguda (AHA), cinco na primeira análise e dez na segunda, onde um dos casos ocorreu devido à prescrição de tafenoquina por engano, por erro de preenchimento do resultado de G6PD para o formulário SIVEP-malaria. Os demais casos não tiveram relação com o tratamento. Nenhuma morte foi detectada ou teve relação com o uso de antimaláricos no período da implementação do estudo, ainda que o tratamento fosse empregado de maneira inadequada. Os resultados sugerem que o treinamento dos profissionais de saúde foi apropriado para o uso de ambas as tecnologias. Um estudo qualitativo, o QualiTRuST, para avaliar a compreensão e aceitabilidade entre os profissionais de saúde e pacientes sobre o esquema de tratamento e testagem concluiu que houve boa aceitação de ambos os grupos e os profissionais de saúde foram capazes de superar dificuldades iniciais da implementação, como aprimoramento do protocolo de tratamento. No estudo de custo-efetividade elaborado, a adoção do uso da estratégia de

testagem de G6PD será custo-efetiva devido à redução de eventos hemolíticos e melhorias na efetividade da cura radical por meio de tratamento de dose única, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 14.934 por anos de vida perdidos ajustados por incapacidade. O impacto orçamentário incremental estimado no primeiro ano varia de 555 mil a 1,7 milhões de reais, e um acumulado de 27 a 31 milhões em cinco anos. Não foram detectadas tecnologias no monitoramento do horizonte tecnológico. Iniciando a discussão do Comitê, a presidente esclareceu o motivo de duas tecnologias serem avaliadas juntas, devido ao seu caráter de uso concomitante. Justificou-se ainda que, por se tratar de um medicamento condicionado à testagem da atividade de enzima. O representante do Conass teceu alguns comentários sobre as perguntas de pesquisa, acerca da eficácia (comparação com placebo) e sugeriu aprimoramento da questão em termos de não inferioridade. Comentou ainda sobre a baixa qualidade da evidência para o teste de G6PD e questiona a seleção do uso do DALY ao invés de QALY na avaliação econômica apresentada. O representante do Conasems solicitou esclarecimentos sobre o uso da testagem e do tratamento, se a testagem seria necessariamente parte da rotina. Demonstrou preocupação com o risco aumentado de situações de eventos adversos relacionados ao uso da tafenoquina em caso de não testagem da enzima G6PD e onde estariam distribuídos os testes. Em esclarecimentos, o grupo da SVSA, elaborador do relatório de recomendação, comentou que um único estudo realizado na Nigéria havia adotado o uso de DALY, validado por questionário o que justificou a escolha desse parâmetro. Sobre o uso da testagem, esclareceu que o teste e o medicamento não podem ser utilizados de forma dissociada, os estudos e as práticas de eliminação de malária orientam a utilização de ambas as tecnologias de forma a atingir o objetivo final, de cura da condição de saúde. O representante do Conasems reforça a importância da elaboração de um protocolo de uso do medicamento, para garantir segurança ao paciente tratado, uma vez que na prática do cuidado pode ocorrer preferência por indicar o uso de tafenoquina, em detrimento de outros tratamentos. O representante na SVSA no Comitê tece algumas considerações sobre a importância da avaliação da tafenoquina no âmbito de uma malária mais agressiva, *P. vivax*, cuja necessidade de diagnóstico e tratamento se tornam cada vez mais necessárias para o alcance da meta de eliminação da doença e, enfim, concorda com a preocupação do Conasems, sobre implementação de protocolos de uso das tecnologias. O representante da Anvisa parabeniza a realização do trabalho e demonstra preocupação com o uso de protocolos, acompanhando a fala dos membros anteriores, e com o monitoramento de eventos adversos de interesse, principalmente de eventos neurológicos, renais, etc. Acredita que essa preocupação para com o monitoramento de eventos adversos também mereça atenção na implementação do

tratamento, caso incorporado ao SUS. Representante do grupo elaborador do relatório, comentou sobre a elaboração de cenários de análise econômica, por unidade de saúde e por distribuição dos testes diagnósticos. Acrescentou que esse detalhamento foi considerado também no impacto orçamentário de modo a subsidiar com o maior detalhamento possível como se daria a capilarização do tratamento caso incorporado ao SUS. Outra representante da SECTICS fez uma intervenção, sugerindo ao Comitê que em outro momento fosse possível avaliar, com apoio da área de monitoramento, fazer uma apresentação dos estudos em curso, para fazer frente às condições que em primeiro momento deveriam ser atendidas. Outra representante da SECTICS acrescenta à essa última fala, parabenizando a área técnica da SVSA pela elaboração do estudo e acompanhamento da intervenção realizada em Manaus e Porto Velho, comentou a importância dessa parceria e o quanto robustos os dados se tornam quando há participação ativa de todos no processo de avaliação de tecnologia em saúde. O representante da SAES refletiu preocupação já enunciada pelos colegas, sobre monitoramento de casos de eventos adversos relacionados ao uso do medicamento, concorda sobre a importância de adotar uma via de escalonamento nos territórios dos Estados para alcance do controle desses eventos. Outro representante da SVSA, que participou da elaboração do relatório de recomendação, acrescenta importantes considerações, especialmente no que tange à validade externa do estudo, pois os resultados obtidos podem não ser extensíveis à toda Amazônia, portanto, a tomada de decisão de onde se realizaria o TRuST foi o primeiro passo importante a ser dado no processo, pois os municípios selecionados são grandes e que têm dificuldades de acesso nas regiões mais afastadas dos grandes centros. Foi citado que um estudo de custo-benefício também foi realizado para uso da testagem anterior à prescrição de primaquina. Historicamente a testagem não era empregada para o uso desse medicamento porque não era do conhecimento científico que existisse essa deficiência de G6PD. O representante do Conass toma novamente a palavra para retificar a fala inicial, onde foi argumentado que a tecnologia poderia ser *cost-saving*, mas em verdade a incorporação da tecnologia resultaria em custo para um benefício importante, comparado à estratégia de realização de testagem da G6PD e tratamento com a primaquina. Do seu ponto de vista ainda haveria uma limitação na análise apresentada pois não foi comparado esse cenário com testagem mais primaquina *versus* cenário base (não testagem e tratamento com primaquina). Questiona enfim, o denominador de efetividade demonstrado nos estudos apresentados, se os resultados seriam suficientes para justificar os 14 mil reais por DALY. O representante do Conasems questiona e sugere revisão da indicação para uso do teste de G6PD, considerando ampliar a testagem para todo o grupo a ser tratado contra malária vivax (testagem prévia à primaquina, indicação não pleiteada na proposta em análise). O grupo

elaborador informou que uma curva de Kaplan Meyer está sendo desenvolvida e estará disponível em breve. Considerando isso, o Comitê propôs que o grupo atualizasse a avaliação de custo-efetividade considerando os cenários em que a testagem é empregada antes do tratamento com primaquina *versus* o caso base, onde não há testagem, como proposto pelo representante do Conass. Com base no exposto e discutido, a representante da SECTICS sugere encaminhamento favorável à Consulta Pública. Não houve oposição de nenhum membro do Comitê à proposta. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da tafenoquina para cura radical da malária por *Plasmodium vivax*, em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste de G6PD para detecção quantitativa da concentração de hemoglobina total e da atividade enzimática da G6PD em amostra de sangue total humano.

Apreciação inicial da liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.

Título da demanda: liraglutida 3mg (saxenda®) para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular

Tecnologia: liraglutida 3mg (saxenda®)

Indicação: pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.

Solicitação: incorporação

Demandante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Apresentação: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) além da participação de um representante na perspectiva do paciente.

ATA: iniciou-se a avaliação do tema pela apresentação dos aspectos clínicos e epidemiológicos da obesidade, seguida pela exposição do seu tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), da contextualização das recomendações anteriores da Conitec para outros tratamentos medicamentosos para obesidade e da descrição da tecnologia em avaliação. Após isso, foram apresentadas as evidências clínicas provenientes de cinco publicações completas derivadas do ensaio clínico SCALE obesidade e pré-diabetes. Foi identificado que liraglutida 3mg associada a dieta e exercícios físicos foi mais eficaz do que o placebo associado a dieta e exercícios físicos para os desfechos co-primários de redução do peso corporal, redução mínima de 5% e redução mínima de 10% no peso corporal em pacientes com índice de massa corporal (IMC) maior ou

igual a 30 kg/m² com e sem pré-diabetes após um ano e três anos de acompanhamento. Além disso, liraglutida 3mg reduziu a incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em três anos de acompanhamento. Quanto aos eventos adversos, foi identificada uma maior frequência de eventos adversos com liraglutida 3,0 mg em comparação com placebo, sem diferença na frequência de eventos adversos graves. Esses resultados foram similares aos encontrados em uma análise secundária (post-hoc) para a população alvo com IMC maior ou igual a 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco cardiovascular. As publicações apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés e a certeza da evidência foi considerada moderada para os desfechos de eficácia e baixa para os desfechos de segurança. Na sequência, foram apresentados os resultados da avaliação de custo-efetividade, com base em um modelo de Markov validado internacionalmente. Em geral, os parâmetros utilizados no modelo foram considerados adequados. Foi identificada uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por ano de vida ganho de R\$ 288.215 e uma RCEI de R\$ 119.799 por ano de vida ajustado por qualidade, superior ao limiar de custo efetividade de R\$ 40.000. O impacto orçamentário estimado em cinco anos foi de R\$ 12,5 bilhões no cenário base, R\$ 10,3 bilhões no cenário de implementação lenta e de R\$ 14,5 bilhões no cenário de implementação rápida. Liraglutida 3mg foi recomendada para incorporação na Inglaterra, País de Gales, Escócia, Suíça, Irlanda, Finlândia e Holanda, e não recomendada para incorporação no Canadá. No monitoramento do horizonte tecnológico foram identificados cinco potenciais tecnologias: benaglutida, exenatida, mazdutida, semaglutida e tirzepatida. Concluída a apresentação técnica, seguiu-se para a apresentação da perspectiva do paciente. O participante relatou sobre a sua experiência com o uso de liraglutida 3mg, com perceptível melhora na sensação de saciedade. Além disso, relatou alguns sintomas gastrointestinais como azia e digestão mais rápida. Relatou também satisfatória redução de peso, a qual atingiu oito a nove quilos a menos em relação ao início do tratamento. Usou o medicamento por cerca de seis meses e interrompeu o uso devido ao preço do medicamento. Por fim, relatou não ter dificuldades para auto administrar o medicamento. Encerrada a apresentação do paciente, o representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) do Ministério da Saúde (MS) solicitou esclarecimentos a respeito da estimativa de pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário e se foram aplicados critérios de descontinuidade do tratamento na análise econômica. Em resposta, foi informado que a população elegível foi baseada nas projeções populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e nos microdados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, a qual permitiu a identificação da prevalência de pacientes com obesidade com IMC maior ou igual a 35 kg/m² e com hipertensão e/ou dislipidemia como comorbidade. Além disso, foi informado que as análises de

custo-efetividade e de impacto orçamentário incorporaram a regra de parada do tratamento com liraglutida 3mg prevista em bula, ou seja, a interrupção do tratamento após 12 semanas de uso de liraglutida na dose de 3mg (dose de manutenção), sem redução de pelo menos 5% no peso corporal. Na sequência, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) fez um comentário sobre o elevado impacto orçamentário da tecnologia e que a abordagem individual no tratamento da obesidade não tem sido satisfatória para um problema considerado sistêmico. Seguiu-se a discussão em relação aos pontos apresentados pelo representante do Conass e da necessidade de uma rede ou programa de acompanhamento dos pacientes com obesidade. Após isso, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) do MS e a representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) do MS relataram a importância de outras áreas técnicas do MS na discussão da proposta, como a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Além disso, a representante da SECTICS comentou sobre qual desfecho de eficácia seria clinicamente significativo, se redução de 5% ou 10% do peso corporal, bem como sobre elevado impacto orçamentário da proposta. O representante da SAES informou que, apesar de a tecnologia ser eficaz, ela possui um impacto orçamentário muito elevado. O representante do Conass encerrou a discussão ressaltando que a prevenção e tratamento da obesidade é um problema social e não somente de saúde, e que envolve a necessidade de adoção de medidas ecológicas (mais abrangentes), como aumentar o acesso a alimentação adequada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.

Apreciação inicial do elexacaftor tezacaftor ivacaftor para o tratamento da FC em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Título da demanda: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA)

Indicação: Tratamento de Fibrose cística que tenha pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (CFTR), em pacientes com > 6 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

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

ATA: foi realizada uma breve explanação sobre a doença, a tecnologia, o preço proposto para incorporação, e as análises econômicas. A Fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e expectativa de vida dos pacientes. A alteração do gene f508del afeta o regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) e esta proteína está presente em células do pâncreas, no epitélio intestinal, em todas as glândulas exócrinas e no epitélio respiratório, alterando o balanço hídrico. Clinicamente, a doença apresenta-se de forma inicial no sistema respiratório e posteriormente sinais de outros órgãos se tornam presentes. No Brasil há, aproximadamente, 6.000 pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Estima-se 1.650 pessoas potenciais usuários da tecnologia em avaliação, no Brasil. O tratamento é multidisciplinar e envolve tratamento medicamentoso. Os moduladores da proteína CFTR é uma nova classe de medicamentos que atuam na correção e potencializam a proteína CFTR. O medicamento ELX/TEZ/IVA é uma combinação de moduladores, é de uso oral, disponível em comprimidos. O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG sem imposto (18%)) é de R\$68.321,11 a caixa e foi oferecido pelo demandante por R\$ 49.058,80. Assim, o custo anual de aquisição por paciente seria de R\$639.954,53. As evidências recuperadas na literatura são compostas por ensaios clínicos randomizados, com baixo risco de viés e foram sintetizados em uma revisão com metanálise. A metanálise mostrou benefício clinicamente significativos, na melhora do VEF1, na concentração de cloreto e no questionário específico no subitem respiratório (CFQ-R). E devido o VEF1 ser um marcador de sobrevida, projeção de sobrevida foi realizada, mas esta extração carrega grau de incerteza para os benefícios projetados de muito longo prazo. A análise econômica foi apresentada através de uma análise de custo-efetividade, por microssimulação, modelagem de alta complexidade, e foi discutido que este tipo de modelo exige quantidade de dados robustos para que o modelo não gere incertezas no resultado da RCEI. Neste sentido a RCEI apresentada de R\$ 771.132,00 por AVAQ foi submetida a análise de sensibilidade determinística e probabilística, que demonstrou que a RCEI pode dobrar a estimativa pontual. A estimativa de potenciais usuários da tecnologia no Brasil foi estimada em

um pouco mais de 1700 pacientes e o market share utilizado foi de um início de 54% no primeiro ano e 4% adicional em cada ano, gerando um impacto orçamentário incremental de um pouco mais de R\$ 412 milhões e em 5 anos chegando a quase dois bilhões, R\$1.993.758.465,00. Na perspectiva do paciente, o paciente relata não possuir conflito de interesse de relação monetária com a produtora do medicamento. Diagnosticado aos 6 meses de idade, relata uso de medicação diária e diversos tratamentos e que a FC se agravou, com crise pulmonar, perda de peso constantemente, vida restrita, passou a não querer sair de casa, com fadiga e sem energia e teve indicação de transplante de pulmão. Em 2022, iniciou o uso do ELX/TEZ/Iva (Trikafta®), onde apresentou melhora significativa, aumento de peso, secreção fluída e menor quantidade de secreção, diminuição de internações, saturação normalizada, fadiga diminuiu. Faz uso da medicação até os dias de hoje, conseguiu acesso à medicação por meio de liminar. O Plenário discutiu a magnitude da eficácia do Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, o técnico foi questionado sobre a relação dos desfechos com o benefício clínico do paciente que relacionou as evidências ao relato do paciente feito na perspetiva do paciente. Quando questionado sobre a população dos ensaios clínicos, respondeu que sim, a população dos ensaios clínicos contemplava a população da incorporação solicitada. Em relação a análise econômica, foi discutido o problema da extração dos dados no modelo na questão da sobrevida e que a taxa de desconto diferenciada de 1,5% para o desfecho não seria aceita, pois não estava prevista nas diretrizes atuais. E mesmo assim, a RCEI apresentada levou a maioria das votações ao posicionamento não favorável à incorporação, considerando o evento de custo oportunidade perdido, com a RCEI acima de R\$700.000,00, lembrando que o orçamento do SUS, atualmente, era de aproximadamente R\$5,00 por indivíduo. Mas a votação não foi unanime, houve posicionamento sobre a ótica do paciente, que era visível a real melhora do quadro da doença e a discussão se encaminhou para a discussão que todos eram favoráveis à melhora da qualidade de vida e a vida, porém os decisores tem responsabilidades e que não é uma disputa entre vida e dinheiro, e sim da responsabilidade de gasto do dinheiro de forma eficiente para a população Brasileira. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências serem de alta qualidade, e mesmo entendendo que se trata de uma doença progressiva, e que não há dúvidas referentes a eficácia e os benefícios apresentados, algumas questões precisam ser mais bem exploradas por conta dos aspectos econômicos, e que a contribuições da consulta pública pela sociedade poderia ajudar na decisão. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em

consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da Fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

NOME	INSTITUIÇÃO
<i>Alcindo Cerci Neto</i>	<i>CFM</i>
<i>Carlos Eduardo Menezes de Rezende</i>	<i>ANS</i>
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	<i>ANVISA</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES/MS</i>
<i>Elton da Silva Chaves</i>	<i>CONASEMS</i>
<i>Guilherme Loureiro Werneck</i>	<i>SVSA/MS</i>
<i>Irineu Francisco Delfino Silva</i>	<i>AMB</i>
<i>Ivalda Silva Rodrigues</i>	<i>SGTES/MS</i>
<i>José Eduardo Lutaif Dolci</i>	<i>AMB</i>
<i>Luciene Fontes Schluckebier Bonan</i>	<i>SECTICS/MS</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Rachel Riera</i>	<i>NATS</i>