

Ata da 118^a Reunião Ordinária da ConitecComitê de Medicamentos

03 de maio de 2023

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

Ausentes: SAPS/MS, SE/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 implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético como opção terapêutica aos anti-VEGFs (ranibizumabe e afiblizcepte).

Título do tema: Apresentação inicial da incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético em maiores de 18 anos.

Tecnologia: Implante biodegradável de dexametasona (OZURDEX®) carregado em um sistema aplicador de uso único, estéril, sem conservantes para ser injetado por via intravítreia. Cada implante contém 0,7 mg de dexametasona em um sistema de liberação por matriz de polímero biodegradável.

Indicação: Tratamento do edema macular diabético.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AbbVie Brasil.

Apresentação: Técnico de Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

ATA: A reunião iniciou-se com a abertura feita pela diretora representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS que passou a palavra ao técnico da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. O mesmo passou a apresentar os dados da demanda, iniciando por um breve relato da condição clínica que leva ao edema macular diabético (EMD). Logo em seguida, falou o técnico sobre as questões técnicas relacionadas ao tratamento com o implante de dexametasona, sua posologia e período de tratamento. Em seguida foi apresentado um breve histórico, uma vez que a mesma tecnologia foi submetida em 2020, tendo sua incorporação não aprovada devido à falta de dados

comparativos e robustez nas evidências, relembrando também que na ocasião o preço proposto havia sido de R\$2.409,10 e que houve a aprovação do PCDT em 2021 com a inclusão dos anti-VEGFs no tratamento, assim como a manutenção do procedimento de fotocoagulação. Assim, na nova submissão, a justificativa para a nova submissão envolveu a redução do valor de venda para R\$ 1.808,86 por dose e o surgimento de estudos pivotais e comparativos dos anti-VEGF. No que diz respeito às evidências de eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona, foi informado que elas foram baseadas no estudo pivotal do implante intravítreo de dexametasona e em três estudos de comparação direta com os anti-VEGFs, já incorporados ao SUS, obtendo-se como resposta a não inferioridade em relação aos anti-VEGFs e a superioridade frente à fotocoagulação. A avaliação econômica realizada foi de custo-minimização uma vez que os desfechos eram equivalentes, tendo sido suscitadas apenas dúvidas sobre custos de eventos adversos e quantitativo de doses; assim, o resultado da avaliação econômica mostrou economia de custos variando de R\$ 1.533,21 até R\$ 15.651,77 por paciente. No estudo de impacto orçamentário a tecnologia se mostrou econômica, comparada à estratégia atual, com resultados financeiros de economia de recursos variando de R\$ 8 milhões a R\$ 16 milhões, conforme cenário. Na apresentação das experiências internacionais foram observadas que as principais agências internacionais possuem protocolos de aprovação direcionados aos pacientes pseudofálicos e não responsivos aos anti- VEGFs. Passada a palavra a técnica do MHT apresentou a metodologia de buscas, informando que foram detectadas 3 tecnologias para compor o esquema terapêutico do edema macular diabético em adultos. São 3 anticorpos monoclonais inibidores do crescimento do endotélio vascular (VEGF): brolucizumabe, faricimabe e tarcicimabe tedromer. Findada a apresentação foi apresentada a perspectiva do paciente, por meio da qual a paciente narrou sua trajetória enquanto portadora de doença da visão e, na sequência, leu relatos de 3 doentes que fizeram uso do implante de dexametasona e apresentaram melhora na qualidade de vida. Na sequência, o médico especialista Mauro Goldbaum, diretor da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, apresentou o histórico enquanto participante dos estudos e das discussões anteriores, tendo o mesmo narrado a evolução dos estudos e das evidências e sanado dúvidas sobre segurança e sobre eventos adversos como a catarata, culminando no entendimento da sociedade médica acerca da necessidade de uso da dexametasona para a população que não responde aos anti-VEGFs e que já tiveram catarata. Na sequência, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) fez questionamentos sobre a real concorrência das tecnologias (dexametasona e anti-VEGFs) e sobre a necessidade de se repensar o protocolo existente diante da apresentação de evidências. A representante do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) tomou a palavra para abordar questões

sobre as evidências e a qualidade das mesmas e sobre o posicionamento na condução clínica do implante no SUS. A representante da SECTICS questionou também a taxa de insucesso, ao que foi respondido pelo médico especialista que reforçou a ideia de que os tratamentos existentes não conseguem atender toda população por uma questão de acesso dos pacientes, ao passo que a dexametasona levaria a um maior conforto para parte da população, mas que a taxa de insucesso do implante seria em torno de 30%. O representante do CONASS questionou ainda sobre o motivo de não incorporar como primeira linha de medicamento, ao que foi respondido pelo especialista que o risco de desenvolvimento de catarata era aumentado, sendo então não recomendado como tratamento único. O representante do CONASS, bem como o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) fizeram breves relatos sobre as considerações de custos e a possibilidade dos mesmos apresentarem superestimação para os anti-VEGFs e subestimação para a dexametasona, de forma geral corroborando com a proposta de incorporação. Ainda no transcorrer das discussões opinaram os representantes do Conselho Federal de Medicina – CFM, dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde-NATS e da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, sendo a pauta direcionada aos votos dos participantes. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 118^a Reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de maio de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS.

Apreciação inicial do cloridrato de ponatinibe para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) nas fases crônica, acelerada e blástica, resistentes e/ou intolerantes à ITQ de segunda geração.

Título do tema: Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração.

Tecnologia: Ponatinibe.

Indicação: Tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe (ITQ – inibidores de tirosinoquinase de segunda geração) para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Apresentação: Técnico de Departamento de Gestão e Incoporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/MS).

ATA: A técnica do DGITS apresentou a contextualização sobre a condição clínica e o tratamento atualmente recomendado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no Adulto, bem como a justificativa do demandante para a solicitação. Posteriormente, foram apresentadas as evidências clínicas, provenientes de estudos de braço único, ensaio clínico randomizado comparando diferentes doses de ponatinibe e duas coortes retrospectivas comparando ponatinibe a (i) transplante de células tronco e (ii) ITQ de segunda geração. Pontuou que as evidências sugerem que o ponatinibe tem potencial de promover resposta ao tratamento, prolongar sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (DG). Para as comparações com outros tratamentos, ressaltou que o ponatinibe foi superior ao transplante de células tronco em pacientes em fase crônica para SG e superior aos ITQ de segunda geração em termos de SLP, SG e resposta ao tratamento em pacientes com LMC. Foram apresentados os perfis de eventos adversos gerais, graves e de natureza oclusiva. A qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada. Na apresentação das evidências econômicas, foram apresentados os resultados fornecidos pelo demandante, com RCEI de cerca de R\$ 35.500/ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho considerando-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG) sem imposto. Análise complementar considerando menores preços de compras públicas resultou em ICER de cerca de R\$ 304 mil/QALY ganho. Para a AIO, o demandante relatou economia em cinco anos e a análise complementar, com preços e população elegível ajustada, demonstrou que a economia ocorre somente em cenários com menores taxas de difusão. Por fim, a consultora apresentou as recomendações emitidas por outras agências de ATS, todas favoráveis à utilização de ponatinibe. A consultora da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde apresentou que existem quatro tecnologias no horizonte tecnológico, das quais o asciminibe já tem aprovação pelas agências regulatórias americana e europeia. Posteriormente, foi apresentado o relato da paciente, que recebeu o diagnóstico de LMC há mais de seis anos e fez tratamento com imatinibe e nilotinibe, passando a apresentar resistência aos tratamentos após dois anos do início. Obteve acesso ao ponatinibe por meio de ação judicial junto ao convênio. Iniciou o tratamento com a dose de 45 mg, sendo necessária redução da dose para 30 mg por redução acentuada de glóbulos brancos. Mesmo com a redução de dose, apesar de ter atingido a meta terapêutica, apresentou ressecamento de mucosa ocular e pele e fadiga, sendo reduzida a dose para 15 mg. Com esta dosagem, houve perda de resposta e, considerando que os eventos adversos apresentados poderiam ser facilmente gerenciados, retornou-se à dose de 30 mg, com a qual a paciente

recuperou resposta ao tratamento. Ela referiu que o ponatinibe é um medicamento essencial para manutenção de sua vida e somente consegue elencar efeitos positivos, apesar dos eventos adversos. Na sequência, o especialista convidado do Instituto Nacional de Câncer mencionou os benefícios inquestionáveis do tratamento com ITQs para controle da LMC quando comparado ao interferon, mas que ainda existem necessidades médicas não atendidas e que o ponatinibe supre essa lacuna, apresentando benefícios clínicos inequívocos. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) questionou o especialista quanto à gravidade e sobrevida de pacientes que apresentam resistência ou intolerância aos ITQs de segunda geração nas diferentes fases da doença e quanto ao perfil de eventos adversos graves e estratégias para seu gerenciamento. O especialista comentou que o ponatinibe constitui-se numa opção de regate para pacientes que perdem a resposta ao tratamento sem ser necessário expor o paciente à alta toxicidade com o transplante de medula óssea (TMO). Esta modalidade de tratamento, além dos riscos, ainda apresenta dificuldades quanto à sua realização, possibilidade de insucesso, complicações e limitações quanto à segurança e eficácia. No que diz respeito aos efeitos colaterais, reconheceu que são uma realidade no tratamento com ITQs e que se deve ponderar benefício vs. tolerabilidade do paciente, uma vez que à medida em que a tolerância aos efeitos colaterais reduz, as opções terapêuticas se tornam mais limitadas. Ressaltou que os eventos adversos de tratamento com ITQs são mais facilmente gerenciados quando comparado aos decorrentes de TMO. A representante da SECTICS questionou ainda se a presença de mutação T315I é uma indicação clara para utilização do ponatinibe e se consiste num preditor de resposta. Ainda nesse contexto, a representante do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) questionou se existem estudos que tenham avaliado especificamente a população de pacientes com a mutação T315I. O especialista respondeu que outros ITQs atualmente disponíveis não cobrem esta mutação e que ela pode se desenvolver ao longo do tratamento. Como boa prática, diante da perda de resposta ao tratamento, deve-se pesquisar a presença desta mutação. Afirmou que os dados disponíveis são provenientes de análises de subgrupo e que conduzir um estudo somente para essa população seria difícil. Para a terceira linha de tratamento, existem três cenários possíveis: (i) de resistência aos ITQs de segunda geração; (ii) de intolerância grave aos ITQs prévios; e (iii) de presença de mutação T315I. De acordo com ele, uma possível priorização para uso do ponatinibe seria: 1º: resistência ou intolerância por mutação T315I, 2º: falha e 3º: intolerância a ITQs prévios. Representante do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e do CNJ fizeram apontamentos sobre a natureza das evidências, majoritariamente de braço único, sobre suas fragilidades e o grau de confiança que se pode ter neles para tomada de decisão. O especialista comentou que, neste

contexto, conduzir ensaios clínicos randomizados de fase 3 comparando ponatinibe a outros tratamentos é questionável e, em alguns casos, inviável, considerando as dificuldades relacionadas à obsolescência dos comparadores, perfil clínico dos pacientes, disponibilidade de doadores para TMO, entre outros. Por fim, comentou que seu posicionamento a respeito do ponatinibe se baseia principalmente nas necessidades médicas não atendidas dos pacientes em questão. Ponderou que seria adequado, num primeiro momento, incorporar o medicamento e monitorar seu desempenho, com reavaliação posterior a respeito ao financiamento pelo SUS. Representante do CNJ considerou esta uma ideia interessante, mas que seria necessário envolvimento do fabricante da tecnologia, necessidade de alinhamento entre diferentes atores, o que não estava disponível no momento. Representante do CONASS questionou ao especialista se há evidência de que o ponatinibe prolonga sobrevida de pacientes em terceira linha de tratamento, de acordo com a sua experiência na prática clínica. O especialista esclareceu que, nesta situação, se não há um medicamento de resgate, as opções são cuidados paliativos ou TMO, apesar das dificuldades já apresentadas anteriormente. Referiu não ter experienciado um caso em que um paciente tenha sobrevivido mais de dois anos com interferon ou TMO. Representante do CONASS comentou que nesta situação em que não há evidência de benefícios similares com outros tratamentos e, considerando a história natural da doença, um estudo randomizado se torna desnecessário. O especialista concordou com a colocação, mas reafirmou que o ponatinibe fornece a oportunidade de um ajuste na linha de tratamento, mas não representa uma mudança de paradigma, indicando mais uma vez que seria ideal monitorar seu desempenho, sobretudo se forem considerados outros medicamentos no horizonte tecnológico. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) forneceu um breve panorama a respeito das evidências apresentadas e expressou necessidade de maiores esclarecimentos quanto às questões de eficácia e segurança do ponatinibe diante das evidências disponíveis. Comentou que a consulta pública poderia trazer informações importantes para além das evidências científicas para auxiliar na tomada de decisão. Por fim, questionou sobre os custos considerados nas avaliações econômicas. A consultora externa do DGITS reforçou os dados de eficácia e esclareceu quais os preços considerados pelo demandante em suas avaliações e na análise complementar. Representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) solicitou esclarecimentos ao especialista quanto à identificação da mutação T315I na prática clínica. O especialista referiu que assim como para outros tratamentos alvo-específicos, a identificação da mutação é um dos gargalos no SUS. Para todos os pacientes há monitorização do BRC-ABL quantitativo, mas nem todo laboratório faz avaliação da mutação T315I. Destacou que seria necessário ter o teste genético para identificar a mutação T315I para

garantir o emprego adequado do medicamento. Representante do CONASS refere que ainda são necessárias mais informações a respeito da história natural da doença e apresentou questionamentos quanto à adequabilidade do comparador utilizado na análise de custo-efetividade, uma vez que foram utilizados medicamentos de segunda linha de tratamento. A consultora do DGITS esclareceu que em terceira linha de tratamento, a utilização de um ITQ de segunda geração (troca ou aumento de dose) também é feita em terceira linha. Representante da ANS apontou que o medicamento também foi avaliado para incorporação no rol da Agência e que a decisão foi negativa considerando que as evidências clínicas foram baseadas em estudos clínicos de fase 2, com população heterogênea, podendo estar em uso de ITQs (alguns não disponíveis no SUS), com qualidade de evidência baixa e por dúvidas quanto à população alvo da tecnologia. Representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde considera que as evidências foram insuficientes e fracas, além de terem fornecido uma dimensão variável do impacto clínico do ponatinibe. Comentou que de acordo com a análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante, o provável benefício do ponatinibe advém de ganhos de sobrevida e não tanto QALYs ganhos. Somado a isso, apontou que na análise de sensibilidade probabilística, o ganho de QALY foi bastante variável e ponderou que há dificuldade em considerar os dados econômicos para tomada de decisão. Por fim, a representante da SECTICS sumarizou a discussão indicando que existem incertezas quanto às evidências de efetividade e segurança do ponatinibe; quanto à gravidade dos pacientes, considerando os resultados nas diferentes situações em que o uso do ponatinibe é indicado e gravidade relacionada ao TMO; quanto às evidências econômicas, uma vez que as diferentes fontes de custo consideradas apresentaram resultados contrastante. Assim, sugeriu que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com parecer preliminar desfavorável a incorporação, o que foi apoiado por unanimidade pelo Comitê de Medicamentos. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 14ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 26 de abril de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ponatinibe como tratamento alternativo em pacientes com LMC que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado.

Apresentação das contribuições de consulta pública da losartana associada hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle

Título do tema: Combinação fixa de losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado da pressão arterial.

Tecnologia: Losartana associada a hidroclorotiazida.

Indicação: Tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de losartana + hidroclorotiazida (associação fixa) para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, as incertezas em relação ao impacto orçamentário (possibilidade de incremento) e a ausência de evidências quanto a um aumento de adesão ao tratamento.

Consulta Pública (CP) nº 81/2022: Disponibilizada no período de 06/12/2022 e 26/12/2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 81/2022: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: a reunião foi iniciada pela representante da SECTICS, a qual informou que as contribuições de consulta pública (CP) dos temas (1) losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle, (2) benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia, (3) benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia e (4) clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia seriam apresentadas em conjunto, devido à similaridade das matérias. A colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizado que as demandas são oriundas da necessidade de atualização do PCDT de hipertensão arterial. Foi esclarecido que seriam analisadas simultaneamente as demandas: combinação fixa de benazepril + anlodipino; combinação fixa de losartana + hidroclorotiazida; benazepril e clortalidona. Foi apresentado ao comitê uma contextualização das demandas, todas encaminhadas para a consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. O Nats ainda apresentou os resultados de uma *overview* de revisões sistemáticas, conduzida rapidamente para identificar estudos que avaliaram intervenções para aumentar a adesão ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, na qual foram incluídos 35 estudos. O objetivo foi apresentar novos elementos

que apoiassem a recomendação final da Conitec para os temas. As evidências encontradas indicam que o uso de combinações fixas em pacientes com hipertensão tem o potencial de incrementar a adesão ao tratamento e por consequência reduzir os níveis de pressão arterial. Outros fatores identificados indicaram potencial para melhorar a adesão ao tratamento, tais como simplificação de esquemas, educação/comunicação ativa com pacientes, incentivo por profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular, embalagens, entre outros. Em resumo, uma das revisões que avaliaram múltiplas intervenções indicou que a margem do efeito se sobrepõe o que significaria uma impossibilidade de ranqueamento entre elas, de qual seria mais interferente na adesão do paciente ao tratamento. Em sequência foram apresentadas as contribuições de consulta pública das terapias combinadas, inicialmente, começando pela combinação fixa de benazepril+anlodipino. Foram recebidas duas contribuições para esse tema, sendo uma pelo formulário de contribuições técnico-científicas, a qual relatava ser favorável a incorporação, por se tratar de uma associação clinicamente relevante devido a eficácia e tolerabilidade, para o contribuinte a incorporação poderia favorecer a adesão ao tratamento pela simplificação da dose. A outra contribuição foi realizada pelo formulário de experiência e opinião, desfavorável à incorporação, entretanto, sem descrição do motivo para tal contribuição. Foi adicionado à análise, informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário, realizada para estimar o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação do medicamento benazepril/anlodipino (combinação fixa), em comparação a anlodipino + inibidor de ECA (enzima conversora de angiotensina), a qual seria uma combinação livre. Informou que a população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso da combinação dupla e que para o cenário alternativo foi estabelecido duas distribuições, uma conservadora e outra agressiva. Relatou que foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos e que foi considerado doses mínimas e máximas recomendadas em bula, apresentando os valores estimados para o impacto orçamentário em cenário conservador de aproximadamente R\$ 899 mil reais no primeiro ano e um acumulado ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 22 milhões de reais. Para o cenário agressivo o valor variou de aproximadamente R\$ 1,7 milhão de reais no primeiro ano e um ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 44 milhões de reais. Concluiu que após a análise complementar da avaliação do impacto orçamentário que a possível incorporação da combinação fixa de benazepril e anlodipino no SUS (Sistema Único de Saúde) teria como resultado um custo incremental positivo significativo quando comparado ao anlodipino + inibidor ECA. Sobre a segunda demanda de associação entre losartana + hidroclorotiazida, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas e duas de experiência

e opinião. Todas foram favoráveis à incorporação, e foram mencionadas a possibilidade de aumento de adesão do paciente devido à simplificação posológica e por consequência um incremento de eficácia. Uma das contribuições de experiência relatou uso dos medicamentos e citou o direito do cidadão à saúde como tema a ser considerado pelos avaliadores. Também foi feita uma análise complementar do impacto orçamentário, na qual foi adequado o comparador da análise, a losartana e a hidroclorotiazida em terapia livre, ou seja, em monoterapia. A estimativa dos pacientes também foi obtida por demanda aferida do SUS, variando de 3,8 a 4,7 milhões de pacientes por ano, em um intervalo de cinco anos. Em cenário conservador o custo anual de tratamento seria de aproximadamente 261 mil reais, chegando a um acumulado em cinco anos de aproximadamente 4,5 milhões de reais. Em um cenário agressivo, o custo anual incremental aproximado seria de 522 mil reais e de 9,01 milhões de reais em cinco anos. Uma possível incorporação dessa combinação losartana + hidroclorotiazida resultaria em um incremento positivo com a combinação não fixa de 261 mil a 3 milhões de reais por ano. No que diz respeito ao benazepril em monoterapia, foram recebidas quatro contribuições, sendo duas técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Uma das contribuições técnico-científicas foi desfavorável à incorporação, indicando a similaridade do benazepril com outros medicamentos associado a um custo relativamente maior. As demais contribuições foram favoráveis à incorporação. O NATS também apresentou análises complementares para o impacto orçamentário, a qual avaliou a incorporação do benazepril em comparação aos Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) disponíveis no SUS (enalapril e captoril). A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso de monoterapia, dados obtidos a partir da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS). Para esta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Foram estabelecidos dois cenários, um conservador e um agressivo. No cenário conservador, o impacto foi de R\$ 29.151.804,71 no primeiro ano e R\$ 402.681.340,83 no total de 5 anos; enquanto no cenário agressivo foi de R\$ 58.303.609,42 no primeiro ano e R\$ 805.362.681,66 no total de 5 anos. O colaborador do HAOC informou que foram recebidas oito contribuições na CP nº 91/2022, sendo quatro por meio do formulário técnico-científico e quatro por meio do formulário de experiência ou opinião, e todas foram favoráveis à incorporação da clortalidona. As contribuições técnico-científicas destacaram como vantagens a dose única diária, o uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, a meia-vida superior em relação a hidroclorotiazida e o acesso a uma alternativa terapêutica no SUS. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram que a clortalidona pode melhorar o efeito da pressão arterial, mesmo quando comparado com outros medicamentos da mesma classe. Como

informações complementares, foi apresentada uma análise de impacto orçamentário (AIO) no qual o comparador foi a hidroclorotiazida e a população elegível estimada por meio do SABEIS. Para esta análise, considerou-se o custo de aquisição para o tratamento anual com a clortalidona em R\$ 62,05 e com a hidroclorotiazida em R\$ 19,71, ambos em comprimidos de 25 mg; a posologia utilizada foi com base nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Para uma população que variou de aproximadamente 3,7 milhões no primeiro ano a 4,7 milhões no quinto ano, a AIO apontou um resultado incremental de cerca de R\$ 8,0 milhões a R\$ 16,0 milhões no primeiro ano e de R\$ 47,0 milhões a R\$ 94,0 milhões no quinto ano, totalizando um valor incremental de aproximadamente R\$ 135,0 milhões a R\$ 270,0 milhões ao final de cinco anos, a depender de um cenário mais conservador ou mais agressivo de distribuição da clortalidona. Em sequência, foi apresentado um resumo das demandas após análise das contribuições recebidas em consulta pública de todos esses temas. Em suma, foram acrescentadas evidências sobre adesão do paciente, não foram apresentadas alterações da avaliação econômica, e foram apresentados novos dados da análise de impacto orçamentário, em resposta às solicitações do Comitê. As principais atualizações se referiram à atualização dos comparadores, isso porque na apreciação inicial os comparadores utilizados foram baseados em dados de literatura, a demanda da Conitec foi justificada pela “proximidade de classe medicamentosa” de cada um dos fármacos, e em alguns casos foi observado que houve mudança de preços e de população elegível. Foi informado que os dados de adesão são referentes aos medicamentos hipertensivos, pois não foram encontrados dados de adesão específicos para os medicamentos em análise. Aberta a discussão entre os membros do Comitê, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) perguntou ao grupo elaborador sobre as revisões sistemáticas e as combinações analisadas, no que tange à melhora da adesão, e questionou ainda se a diferença média encontrada é referente ao percentual de adesão. Em resposta, foi esclarecido que a combinação fixa incrementou em 14% a adesão ao tratamento. O representante do Conass comentou com os demais colegas que não se pode basear a custo-efetividade em termos de melhora clínica, considerando que a evidência foi considerada muito incerta. Em contrapartida, o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) relembrou que já havia sido discutido na primeira apreciação que não há ganho de eficácia, que para o perfil de segurança não há diferença quando comparado a associação e que a discussão se dá em torno da adesão e da comodidade, por esta razão, a discussão deveria se basear na disposição a pagar do sistema por esse aumento de cerca de 14% na adesão. Acrescentou ainda que esperava que não surgiriam evidências novas, devido à quantidade de drogas que existem na categoria de anti-hipertensivos e que para essa análise existiriam muitos vieses quando

avaliada a adesão ao tratamento. O representante do Conass acrescentou à discussão que o ideal seria uma análise de custo-efetividade analisando se, porventura, a melhora de adesão seria proporcional à melhora da pressão arterial, entretanto, assumiu que esse cálculo provavelmente seria de muita incerteza e questionou o grupo elaborador sobre o quanto realmente esse dado se referiria realmente à real custo-efetividade e se os cálculos apresentados consideraram as evidências clínicas. Em esclarecimento o colaborador do Nats confirmou que foram utilizados os dados clínicos citados. Acrescentou ainda, sobre o elevado impacto orçamentário observado, que se justifica no fato de a condição clínica acometer uma grande parte da população e que pequenos aumentos de preço dos medicamentos foram observados, o que inflou o incremento orçamentário. Em resposta a questionamentos, o representante do Nats informou ainda que os estudos incluídos na revisão sistemática não foram selecionados por região, e que, portanto, tinham origem de diferentes países e contextos diferentes. O representante da Anvisa complementou que foram apresentados os benefícios em relação à adesão, criando um nicho de população a ser beneficiada, isso porque doses fixas não proporcionam a mesma flexibilidade que as monoterapias. Além disso, considerando que no tratamento da hipertensão arterial os regimes posológicos são bastantes flexíveis, o que não é possível para combinações fixas, estas acabariam perdendo em aquisição de mercado. O representante do Conass concordou com o posicionamento do representante da Anvisa e acrescentou que como médico, na prática clínica a prescrição é sempre uma decisão individualizada, e citou uma preocupação do uso das combinações fixas, que poderiam causar superdosagem principalmente em grupos de idosos, isso porque o maior problema dos pacientes seria se lembrar de usar os medicamentos. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) concordou que a questão da adesão estaria resolvida pela discussão, que os estudos teriam mostrado melhor adesão quando se trata de uso em associação, que a dose fixa seria uma alternativa e que seria possível o ajuste de dose, concluindo que a incorporação de medicamentos em associação não mudariam a estrutura da disponibilidade dos tratamentos disponíveis em monoterapia, sendo portanto, uma comodidade traduzida em maior adesão ao tratamento de hipertensão arterial. Sobre o alto valor do impacto orçamentário, comentou que o benefício a ser considerado seria de milhões de pessoas beneficiadas pelos tratamentos. O representante da Agência Nacional de Saúde (ANS) colocou o questionamento sobre a incorporação das tecnologias combinadas, se uma recomendação desse nível não estaria infringindo uma das etapas do tratamento da condição clínica, que se daria com a monoterapia. Por outro lado, concordou com a coerência entre as avaliações que refletiram sobre a adesão ao tratamento, mas finalizou declarando seu voto como desfavorável a incorporação. A

representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) esclareceu que os registros de deliberação seriam realizados individualmente por tecnologia avaliada e solicitou os encaminhamentos finais dos presentes. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) relembrou o histórico da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) sobre a perspectiva de gerenciamento, o que reforçaria a necessidade de comparação direta em relação a eficácia, efetividade e segurança das tecnologias. Comentou ainda que a Organização Mundial da Saúde orienta as estratégias para análises das listas de medicamentos essenciais, apontando que se evite as doses fixas combinada por questão de saúde pública, de gerenciamento e logística. Enfim, acrescentou que as doses fixas combinadas não substituiriam as monoterapias, que o determinante para o aumento de adesão seria o cuidado e que seria mais urgente um acompanhamento farmacoterápico mais efetivo para melhorar adesão ao tratamento. O representante do Conass reiterou que não foram avaliados o risco de vieses dos estudos analisados, embora tenha concordado que há uma melhora de adesão e controle da hipertensão. Sobre o custo, comentou que o benefício seria proporcional à quantidade de pessoas beneficiadas, no entanto, relatou permanecer uma dúvida sobre o tamanho do efeito dos tratamentos. O representante do CFM esclareceu que, considerando a leitura do relatório que losartana + hidroclorortiazida, pôde concluir que se trataria de uma tecnologia dominante e que o aumento de custo seria irrelevante, analisando-se à parte a questão de uso em associação ou não. A representante da SECTICS perguntou aos colegas se o uso da associação resultaria em 'pular' uma etapa no tratamento, que se iniciaria com a monoterapia. O representante do CFM esclareceu que não e que, na prática do tratamento hipertensivo, para alguns casos seria possível iniciar o tratamento com o uso de medicamentos em associação, entretanto os casos seriam analisados individualmente. Em seguida, foram abertas as votações para cada matéria. A representante da SECTICS ressaltou que para a combinação fixa de benazepril + anlodipino houve poucas contribuições durante a consulta pública, relatou que seria a hipertensão arterial uma doença prevalente na população brasileira, mas que as contribuições públicas não trouxeram fatos novos para alterar a recomendação preliminar de cada matéria, sugerindo encaminhar para a recomendação final como desfavorável à incorporação no SUS de cada uma das tecnologias. O representante do Conasems relatou que no âmbito da atenção básica não se observa apelo pela troca por medicamentos em dose fixas combinadas, que se houvesse de fato uma magnitude do efeito que alterasse o curso natural da doença seria observado um número maior de contribuições. O representante do Conass esclareceu que as decisões que teriam o benazepril seriam mais fáceis de encaminhar à uma decisão, relembrando que benazepril é um ECA e no

SUS está disponível outros dois medicamentos muito bons e muito utilizados na prática clínica. O representante da ANS esclareceu que o Comitê seria extremamente favorável à adesão ao tratamento da hipertensão arterial, no entanto, explicou que foi levado em consideração na discussão diversos fatores que não exclusivamente a comodidade posológica. O representante do CFM acrescentou que a comodidade posológica não seria o único motivo associado a adesão terapêutica, embora fosse um fator relevante da análise. Dando continuidade às discussões sobre a associação fixa de losartana e hidroclorotiazida, o representante do CFM teceu considerações sobre a melhora da adesão ao tratamento, sobre o fato da associação em análise ser custo-efetiva e dominante em relação aos comparadores, oferecer conforto posológico ao paciente e oferecer ao médico opção ao tratamento do paciente, encaminhando seu voto favorável à incorporação da tecnologia. A representante dos Nats acompanhou o voto favorável junto ao representante da Anvisa. O representante do Conass entendeu que a inclusão da associação não mudaria o fato de que os pacientes que não alcançam controle da hipertensão atualmente teriam seu quadro alterado pela incorporação da tecnologia. Somado a isso, haveria um custo incremental importante a ser considerado, encaminhando voto desfavorável à incorporação. O representante do CNS apresentou voto favorável à incorporação, acreditando que a inserção da tecnologia no componente básico e na farmácia popular resultaria na redução dos custos, importante para o sistema. O representante do Conasems concordou com o posicionamento do representante do Conass e encaminhou voto desfavorável. O representante da SAES declarou posicionamento concordante com o racional apresentado por Conass e Conasems, encaminhando voto desfavorável à incorporação. Em sequência, os representantes da ANS, SVSA, SGETS, SECTICS manifestaram-se desfavoráveis à incorporação da tecnologia, foram justificados os votos pelos aspectos apresentados previamente, pelo incremento orçamentário não justificado pelo benefício clínico alcançado pelo uso da associação fixa. O representante da AMB estava ausente na reunião. Todos os presentes declaram não ter conflitos de interesses com as matérias.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 118ª Reunião ordinária, realizada no dia 03 de maio de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da combinação fixa de losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 817/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia.

Título do tema: Benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial.

Tecnologia: Benazepril.

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

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, as incertezas em relação ao impacto orçamentário (possibilidade de incremento) e ausência de evidências quanto a um aumento de adesão ao tratamento.

Consulta Pública (CP) nº 83/2022: Disponibilizada no período de 06/12/2022 e 26/12/2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 83/2022: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: a reunião foi iniciada pela representante da SECTICS, a qual informou que as contribuições de consulta pública (CP) dos temas (1) losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle, (2) benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia, (3) benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia e (4) clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia seriam apresentadas em conjunto, devido à similaridade das matérias. A colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizado que as demandas são oriundas da necessidade de atualização do PCDT de hipertensão arterial. Foi esclarecido que seriam analisadas simultaneamente as demandas: combinação fixa de benazepril + anlodipino; combinação fixa de losartana + hidroclorotiazida; benazepril e clortalidona. Foi apresentado ao comitê uma contextualização das demandas, todas encaminhadas para a consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. O Nats ainda apresentou os resultados de uma *overview* de revisões sistemáticas, conduzida rapidamente para identificar estudos que avaliaram intervenções para aumentar a adesão ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, na qual foram incluídos 35 estudos. O objetivo foi apresentar novos elementos que apoiassem a recomendação final da Conitec para os temas. As evidências encontradas

indicam que o uso de combinações fixas em pacientes com hipertensão tem o potencial de incrementar a adesão ao tratamento e por consequência reduzir os níveis de pressão arterial. Outros fatores identificados indicaram potencial para melhorar a adesão ao tratamento, tais como simplificação de esquemas, educação/comunicação ativa com pacientes, incentivo por profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular, embalagens, entre outros. Em resumo, uma das revisões que avaliaram múltiplas intervenções indicou que a margem do efeito se sobrepõe o que significaria uma impossibilidade de ranqueamento entre elas, de qual seria mais interferente na adesão do paciente ao tratamento. Em sequência foram apresentadas as contribuições de consulta pública das terapias combinadas, inicialmente, começando pela combinação fixa de benazepril+anlodipino. Foram recebidas duas contribuições para esse tema, sendo uma pelo formulário de contribuições técnico-científicas, a qual relatava ser favorável a incorporação, por se tratar de uma associação clinicamente relevante devido a eficácia e tolerabilidade, para o contribuinte a incorporação poderia favorecer a adesão ao tratamento pela simplificação da dose. A outra contribuição foi realizada pelo formulário de experiência e opinião, desfavorável à incorporação, entretanto, sem descrição do motivo para tal contribuição. Foi adicionado à análise, informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário, realizada para estimar o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação do medicamento benazepril/anlodipino (combinação fixa), em comparação a anlodipino + inibidor de ECA (enzima conversora de angiotensina), a qual seria uma combinação livre. Informou que a população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso da combinação dupla e que para o cenário alternativo foi estabelecido duas distribuições, uma conservadora e outra agressiva. Relatou que foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos e que foi considerado doses mínimas e máximas recomendadas em bula, apresentando os valores estimados para o impacto orçamentário em cenário conservador de aproximadamente R\$ 899 mil reais no primeiro ano e um acumulado ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 22 milhões de reais. Para o cenário agressivo o valor variou de aproximadamente R\$ 1,7 milhão de reais no primeiro ano e um ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 44 milhões de reais. Concluiu que após a análise complementar da avaliação do impacto orçamentário que a possível incorporação da combinação fixa de benazepril e anlodipino no SUS (Sistema Único de Saúde) teria como resultado um custo incremental positivo significativo quando comparado ao anlodipino + inibidor ECA. Sobre a segunda demanda de associação entre losartana + hidroclorotiazida, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Todas foram favoráveis à incorporação, e foram mencionadas a possibilidade de

aumento de adesão do paciente devido à simplificação posológica e por consequência um incremento de eficácia. Uma das contribuições de experiência relatou uso dos medicamentos e citou o direito do cidadão à saúde como tema a ser considerado pelos avaliadores. Também foi feita uma análise complementar do impacto orçamentário, na qual foi adequado o comparador da análise, a losartana e a hidroclorotiazida em terapia livre, ou seja, em monoterapia. A estimativa dos pacientes também foi obtida por demanda aferida do SUS, variando de 3,8 a 4,7 milhões de pacientes por ano, em um intervalo de cinco anos. Em cenário conservador o custo anual de tratamento seria de aproximadamente 261 mil reais, chegando a um acumulado em cinco anos de aproximadamente 4,5 milhões de reais. Em um cenário agressivo, o custo anual incremental aproximado seria de 522 mil reais e de 9,01 milhões de reais em cinco anos. Uma possível incorporação dessa combinação losartana + hidroclorotiazida resultaria em um incremento positivo com a combinação não fixa de 261 mil a 3 milhões de reais por ano. No que diz respeito ao benazepril em monoterapia, foram recebidas quatro contribuições, sendo duas técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Uma das contribuições técnico-científicas foi desfavorável à incorporação, indicando a similaridade do benazepril com outros medicamentos associado a um custo relativamente maior. As demais contribuições foram favoráveis à incorporação. O NATS também apresentou análises complementares para o impacto orçamentário, a qual avaliou a incorporação do benazepril em comparação aos Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) disponíveis no SUS (enalapril e captoril). A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso de monoterapia, dados obtidos a partir da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS). Para esta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Foram estabelecidos dois cenários, um conservador e um agressivo. No cenário conservador, o impacto foi de R\$ 29.151.804,71 no primeiro ano e R\$ 402.681.340,83 no total de 5 anos; enquanto no cenário agressivo foi de R\$ 58.303.609,42 no primeiro ano e R\$ 805.362.681,66 no total de 5 anos. O colaborador do HAOC informou que foram recebidas oito contribuições na CP nº 91/2022, sendo quatro por meio do formulário técnico-científico e quatro por meio do formulário de experiência ou opinião, e todas foram favoráveis à incorporação da clortalidona. As contribuições técnico-científicas destacaram como vantagens a dose única diária, o uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, a meia-vida superior em relação a hidroclorotiazida e o acesso a uma alternativa terapêutica no SUS. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram que a clortalidona pode melhorar o efeito da pressão arterial, mesmo quando comparado com outros medicamentos da mesma classe. Como informações complementares, foi apresentada uma análise de impacto orçamentário (AIO) no

qual o comparador foi a hidroclorotiazida e a população elegível estimada por meio do SABEIS. Para esta análise, considerou-se o custo de aquisição para o tratamento anual com a clortalidona em R\$ 62,05 e com a hidroclorotiazida em R\$ 19,71, ambos em comprimidos de 25 mg; a posologia utilizada foi com base nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Para uma população que variou de aproximadamente 3,7 milhões no primeiro ano a 4,7 milhões no quinto ano, a AIO apontou um resultado incremental de cerca de R\$ 8,0 milhões a R\$ 16,0 milhões no primeiro ano e de R\$ 47,0 milhões a R\$ 94,0 milhões no quinto ano, totalizando um valor incremental de aproximadamente R\$ 135,0 milhões a R\$ 270,0 milhões ao final de cinco anos, a depender de um cenário mais conservador ou mais agressivo de distribuição da clortalidona. Em sequência, foi apresentado um resumo das demandas após análise das contribuições recebidas em consulta pública de todos esses temas. Em suma, foram acrescentadas evidências sobre adesão do paciente, não foram apresentadas alterações da avaliação econômica, e foram apresentados novos dados da análise de impacto orçamentário, em resposta às solicitações do Comitê. As principais atualizações se referiram à atualização dos comparadores, isso porque na apreciação inicial os comparadores utilizados foram baseados em dados de literatura, a demanda da Conitec foi justificada pela “proximidade de classe medicamentosa” de cada um dos fármacos, e em alguns casos foi observado que houve mudança de preços e de população elegível. Foi informado que os dados de adesão são referentes aos medicamentos hipertensivos, pois não foram encontrados dados de adesão específicos para os medicamentos em análise. Aberta a discussão entre os membros do Comitê, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) perguntou ao grupo elaborador sobre as revisões sistemáticas e as combinações analisadas, no que tange à melhora da adesão, e questionou ainda se a diferença média encontrada é referente ao percentual de adesão. Em resposta, foi esclarecido que a combinação fixa incrementou em 14% a adesão ao tratamento. O representante do Conass comentou com os demais colegas que não se pode basear a custo-efetividade em termos de melhora clínica, considerando que a evidência foi considerada muito incerta. Em contrapartida, o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) relembrou que já havia sido discutido na primeira apreciação que não há ganho de eficácia, que para o perfil de segurança não há diferença quando comparado a associação e que a discussão se dá em torno da adesão e da comodidade, por esta razão, a discussão deveria se basear na disposição a pagar do sistema por esse aumento de cerca de 14% na adesão. Acrescentou ainda que esperava que não surgiram evidências novas, devido à quantidade de drogas que existem na categoria de anti-hipertensivos e que para essa análise existiriam muitos vieses quando avaliada a adesão ao tratamento. O representante do Conass acrescentou à discussão que o

ideal seria uma análise de custo-efetividade analisando se, porventura, a melhora de adesão seria proporcional à melhora da pressão arterial, entretanto, assumiu que esse cálculo provavelmente seria de muita incerteza e questionou o grupo elaborador sobre o quanto realmente esse dado se referiria realmente à real custo-efetividade e se os cálculos apresentados consideraram as evidências clínicas. Em esclarecimento o colaborador do Nats confirmou que foram utilizados os dados clínicos citados. Acrescentou ainda, sobre o elevado impacto orçamentário observado, que se justifica no fato de a condição clínica acometer uma grande parte da população e que pequenos aumentos de preço dos medicamentos foram observados, o que inflou o incremento orçamentário. Em resposta a questionamentos, o representante do Nats informou ainda que os estudos incluídos na revisão sistemática não foram selecionados por região, e que, portanto, tinham origem de diferentes países e contextos diferentes. O representante da Anvisa complementou que foram apresentados os benefícios em relação à adesão, criando um nicho de população a ser beneficiada, isso porque doses fixas não proporcionam a mesma flexibilidade que as monoterapias. Além disso, considerando que no tratamento da hipertensão arterial os regimes posológicos são bastantes flexíveis, o que não é possível para combinações fixas, estas acabariam perdendo em aquisição de mercado. O representante do Conass concordou com o posicionamento do representante da Anvisa e acrescentou que como médico, na prática clínica a prescrição é sempre uma decisão individualizada, e citou uma preocupação do uso das combinações fixas, que poderiam causar superdosagem principalmente em grupos de idosos, isso porque o maior problema dos pacientes seria se lembrar de usar os medicamentos. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) concordou que a questão da adesão estaria resolvida pela discussão, que os estudos teriam mostrado melhor adesão quando se trata de uso em associação, que a dose fixa seria uma alternativa e que seria possível o ajuste de dose, concluindo que a incorporação de medicamentos em associação não mudariam a estrutura da disponibilidade dos tratamentos disponíveis em monoterapia, sendo portanto, uma comodidade traduzida em maior adesão ao tratamento de hipertensão arterial. Sobre o alto valor do impacto orçamentário, comentou que o benefício a ser considerado seria de milhões de pessoas beneficiadas pelos tratamentos. O representante da Agência Nacional de Saúde (ANS) colocou o questionamento sobre a incorporação das tecnologias combinadas, se uma recomendação desse nível não estaria infringindo uma das etapas do tratamento da condição clínica, que se daria com a monoterapia. Por outro lado, concordou com a coerência entre as avaliações que refletiram sobre a adesão ao tratamento, mas finalizou declarando seu voto como desfavorável a incorporação. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS)

esclareceu que os registros de deliberação seriam realizados individualmente por tecnologia avaliada e solicitou os encaminhamentos finais dos presentes. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) relembrou o histórico da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) sobre a perspectiva de gerenciamento, o que reforçaria a necessidade de comparação direta em relação a eficácia, efetividade e segurança das tecnologias. Comentou ainda que a Organização Mundial da Saúde orienta as estratégias para análises das listas de medicamentos essenciais, apontando que se evite as doses fixas combinada por questão de saúde pública, de gerenciamento e logística. Enfim, acrescentou que as doses fixas combinadas não substituiriam as monoterapias, que o determinante para o aumento de adesão seria o cuidado e que seria mais urgente um acompanhamento farmacoterápico mais efetivo para melhorar adesão ao tratamento. O representante do Conass reiterou que não foram avaliados o risco de vieses dos estudos analisados, embora tenha concordado que há uma melhora de adesão e controle da hipertensão. Sobre o custo, comentou que o benefício seria proporcional à quantidade de pessoas beneficiadas, no entanto, relatou permanecer uma dúvida sobre o tamanho do efeito dos tratamentos. O representante do CFM esclareceu que, considerando a leitura do relatório que losartana + hidroclorortiazida, pôde concluir que se trataria de uma tecnologia dominante e que o aumento de custo seria irrelevante, analisando-se à parte a questão de uso em associação ou não. A representante da SECTICS perguntou aos colegas se o uso da associação resultaria em ‘pular’ uma etapa no tratamento, que se iniciaria com a monoterapia. O representante do CFM esclareceu que não e que, na prática do tratamento hipertensivo, para alguns casos seria possível iniciar o tratamento com o uso de medicamentos em associação, entretanto os casos seriam analisados individualmente. Em seguida, foram abertas as votações para cada matéria. A representante da SECTICS ressaltou que para a combinação fixa de benazepril + anlodipino houve poucas contribuições durante a consulta pública, relatou que seria a hipertensão arterial uma doença prevalente na população brasileira, mas que as contribuições públicas não trouxeram fatos novos para alterar a recomendação preliminar de cada matéria, sugerindo encaminhar para a recomendação final como desfavorável à incorporação no SUS de cada uma das tecnologias. O representante do Conasems relatou que no âmbito da atenção básica não se observa apelo pela troca por medicamentos em dose fixas combinadas, que se houvesse de fato uma magnitude do efeito que alterasse o curso natural da doença seria observado um número maior de contribuições. O representante do Conass esclareceu que as decisões que teriam o benazepril seriam mais fáceis de encaminhar à uma decisão, relembrando que benazepril é um ECA e no SUS está disponível outros dois medicamentos muito bons e muito utilizados na prática clínica.

O representante da ANS esclareceu que o Comitê seria extremamente favorável à adesão ao tratamento da hipertensão arterial, no entanto, explicou que foi levado em consideração na discussão diversos fatores que não exclusivamente a comodidade posológica. O representante do CFM acrescentou que a comodidade posológica não seria o único motivo associado a adesão terapêutica, embora fosse um fator relevante da análise. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com as matérias.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 118ª Reunião ordinária, realizada no dia 03 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 818/2023..

Apresentação das contribuições de consulta pública do benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia.

Título do tema: Combinação fixa de benazepril associado a anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial.

Tecnologia: Benazepril associado a anlodipino (combinação fixa).

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

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de benazepril associado a anlodipino (combinação fixa) para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, as incertezas em relação ao impacto orçamentário (possibilidade de incremento) e ausência de evidências quanto a um aumento de adesão ao tratamento.

Consulta Pública (CP) nº 84/2022: Disponibilizada no período de 05/12/2022 e 26/12/2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 84/2022: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: a reunião foi iniciada pela representante da SECTICS, a qual informou que as contribuições de consulta pública (CP) dos temas (1) losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle, (2) benazepril para adultos com hipertensão arterial

sistêmico com controle inadequado com monoterapia, (3) benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia e (4) clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia seriam apresentadas em conjunto, devido à similaridade das matérias. A colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizado que as demandas são oriundas da necessidade de atualização do PCDT de hipertensão arterial. Foi esclarecido que seriam analisadas simultaneamente as demandas: combinação fixa de benazepril + anlodipino; combinação fixa de losartana + hidroclorotiazida; benazepril e clortalidona. Foi apresentado ao comitê uma contextualização das demandas, todas encaminhadas para a consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. O Nats ainda apresentou os resultados de uma *overview* de revisões sistemáticas, conduzida rapidamente para identificar estudos que avaliaram intervenções para aumentar a adesão ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, na qual foram incluídos 35 estudos. O objetivo foi apresentar novos elementos que apoiassem a recomendação final da Conitec para os temas. As evidências encontradas indicam que o uso de combinações fixas em pacientes com hipertensão tem o potencial de incrementar a adesão ao tratamento e por consequência reduzir os níveis de pressão arterial. Outros fatores identificados indicaram potencial para melhorar a adesão ao tratamento, tais como simplificação de esquemas, educação/comunicação ativa com pacientes, incentivo por profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular, embalagens, entre outros. Em resumo, uma das revisões que avaliaram múltiplas intervenções indicou que a margem do efeito se sobrepõe o que significaria uma impossibilidade de ranqueamento entre elas, de qual seria mais interferente na adesão do paciente ao tratamento. Em sequência foram apresentadas as contribuições de consulta pública das terapias combinadas, inicialmente, começando pela combinação fixa de benazepril+anlodipino. Foram recebidas duas contribuições para esse tema, sendo uma pelo formulário de contribuições técnico-científicas, a qual relatava ser favorável a incorporação, por se tratar de uma associação clinicamente relevante devido a eficácia e tolerabilidade, para o contribuinte a incorporação poderia favorecer a adesão ao tratamento pela simplificação da dose. A outra contribuição foi realizada pelo formulário de experiência e opinião, desfavorável à incorporação, entretanto, sem descrição do motivo para tal contribuição. Foi adicionado à análise, informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário, realizada para estimar o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação do medicamento benazepril/anlodipino (combinação fixa), em comparação a anlodipino + inibidor de ECA (enzima conversora de angiotensina), a qual seria uma combinação livre. Informou que a população elegível foi

estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso da combinação dupla e que para o cenário alternativo foi estabelecido duas distribuições, uma conservadora e outra agressiva. Relatou que foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos e que foi considerado doses mínimas e máximas recomendadas em bula, apresentando os valores estimados para o impacto orçamentário em cenário conservador de aproximadamente R\$ 899 mil reais no primeiro ano e um acumulado ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 22 milhões de reais. Para o cenário agressivo o valor variou de aproximadamente R\$ 1,7 milhão de reais no primeiro ano e um ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 44 milhões de reais. Concluiu que após a análise complementar da avaliação do impacto orçamentário que a possível incorporação da combinação fixa de benazepril e anlodipino no SUS (Sistema Único de Saúde) teria como resultado um custo incremental positivo significativo quando comparado ao anlodipino + inibidor ECA. Sobre a segunda demanda de associação entre losartana + hidroclorotiazida, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Todas foram favoráveis à incorporação, e foram mencionadas a possibilidade de aumento de adesão do paciente devido à simplificação posológica e por consequência um incremento de eficácia. Uma das contribuições de experiência relatou uso dos medicamentos e citou o direito do cidadão à saúde como tema a ser considerado pelos avaliadores. Também foi feita uma análise complementar do impacto orçamentário, na qual foi adequado o comparador da análise, a losartana e a hidroclorotiazida em terapia livre, ou seja, em monoterapia. A estimativa dos pacientes também foi obtida por demanda aferida do SUS, variando de 3,8 a 4,7 milhões de pacientes por ano, em um intervalo de cinco anos. Em cenário conservador o custo anual de tratamento seria de aproximadamente 261 mil reais, chegando a um acumulado em cinco anos de aproximadamente 4,5 milhões de reais. Em um cenário agressivo, o custo anual incremental aproximado seria de 522 mil reais e de 9,01 milhões de reais em cinco anos. Uma possível incorporação dessa combinação losartana + hidroclorotiazida resultaria em um incremento positivo com a combinação não fixa de 261 mil a 3 milhões de reais por ano. No que diz respeito ao benazepril em monoterapia, foram recebidas quatro contribuições, sendo duas técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Uma das contribuições técnico-científicas foi desfavorável à incorporação, indicando a similaridade do benazepril com outros medicamentos associado a um custo relativamente maior. As demais contribuições foram favoráveis à incorporação. O NATS também apresentou análises complementares para o impacto orçamentário, a qual avaliou a incorporação do benazepril em comparação aos Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) disponíveis no SUS (enalapril e captoril). A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso de

monoterapia, dados obtidos a partir da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS). Para esta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Foram estabelecidos dois cenários, um conservador e um agressivo. No cenário conservador, o impacto foi de R\$ 29.151.804,71 no primeiro ano e R\$ 402.681.340,83 no total de 5 anos; enquanto no cenário agressivo foi de R\$ 58.303.609,42 no primeiro ano e R\$ 805.362.681,66 no total de 5 anos. O colaborador do HAOC informou que foram recebidas oito contribuições na CP nº 91/2022, sendo quatro por meio do formulário técnico-científico e quatro por meio do formulário de experiência ou opinião, e todas foram favoráveis à incorporação da clortalidona. As contribuições técnico-científicas destacaram como vantagens a dose única diária, o uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, a meia-vida superior em relação a hidroclorotiazida e o acesso a uma alternativa terapêutica no SUS. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram que a clortalidona pode melhorar o efeito da pressão arterial, mesmo quando comparado com outros medicamentos da mesma classe. Como informações complementares, foi apresentada uma análise de impacto orçamentário (AIO) no qual o comparador foi a hidroclorotiazida e a população elegível estimada por meio do SABEIS. Para esta análise, considerou-se o custo de aquisição para o tratamento anual com a clortalidona em R\$ 62,05 e com a hidroclorotiazida em R\$ 19,71, ambos em comprimidos de 25 mg; a posologia utilizada foi com base nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Para uma população que variou de aproximadamente 3,7 milhões no primeiro ano a 4,7 milhões no quinto ano, a AIO apontou um resultado incremental de cerca de R\$ 8,0 milhões a R\$ 16,0 milhões no primeiro ano e de R\$ 47,0 milhões a R\$ 94,0 milhões no quinto ano, totalizando um valor incremental de aproximadamente R\$ 135,0 milhões a R\$ 270,0 milhões ao final de cinco anos, a depender de um cenário mais conservador ou mais agressivo de distribuição da clortalidona. Em sequência, foi apresentado um resumo das demandas após análise das contribuições recebidas em consulta pública de todos esses temas. Em suma, foram acrescentadas evidências sobre adesão do paciente, não foram apresentadas alterações da avaliação econômica, e foram apresentados novos dados da análise de impacto orçamentário, em resposta às solicitações do Comitê. As principais atualizações se referiram à atualização dos comparadores, isso porque na apreciação inicial os comparadores utilizados foram baseados em dados de literatura, a demanda da Conitec foi justificada pela “proximidade de classe medicamentosa” de cada um dos fármacos, e em alguns casos foi observado que houve mudança de preços e de população elegível. Foi informado que os dados de adesão são referentes aos medicamentos hipertensivos, pois não foram encontrados dados de adesão específicos para os medicamentos em análise. Aberta a discussão entre os membros do Comitê, o representante do Conselho Nacional de

Secretários de Saúde (Conass) perguntou ao grupo elaborador sobre as revisões sistemáticas e as combinações analisadas, no que tange à melhora da adesão, e questionou ainda se a diferença média encontrada é referente ao percentual de adesão. Em resposta, foi esclarecido que a combinação fixa incrementou em 14% a adesão ao tratamento. O representante do Conass comentou com os demais colegas que não se pode basear a custo-efetividade em termos de melhora clínica, considerando que a evidência foi considerada muito incerta. Em contrapartida, o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) relembrou que já havia sido discutido na primeira apreciação que não há ganho de eficácia, que para o perfil de segurança não há diferença quando comparado a associação e que a discussão se dá em torno da adesão e da comodidade, por esta razão, a discussão deveria se basear na disposição a pagar do sistema por esse aumento de cerca de 14% na adesão. Acrescentou ainda que esperava que não surgiram evidências novas, devido à quantidade de drogas que existem na categoria de anti-hipertensivos e que para essa análise existiriam muitos vieses quando avaliada a adesão ao tratamento. O representante do Conass acrescentou à discussão que o ideal seria uma análise de custo-efetividade analisando se, porventura, a melhora de adesão seria proporcional à melhora da pressão arterial, entretanto, assumiu que esse cálculo provavelmente seria de muita incerteza e questionou o grupo elaborador sobre o quanto realmente esse dado se referiria realmente à real custo-efetividade e se os cálculos apresentados consideraram as evidências clínicas. Em esclarecimento o colaborador do Nats confirmou que foram utilizados os dados clínicos citados. Acrescentou ainda, sobre o elevado impacto orçamentário observado, que se justifica no fato de a condição clínica acometer uma grande parte da população e que pequenos aumentos de preço dos medicamentos foram observados, o que inflou o incremento orçamentário. Em resposta a questionamentos, o representante do Nats informou ainda que os estudos incluídos na revisão sistemática não foram selecionados por região, e que, portanto, tinham origem de diferentes países e contextos diferentes. O representante da Anvisa complementou que foram apresentados os benefícios em relação à adesão, criando um nicho de população a ser beneficiada, isso porque doses fixas não proporcionam a mesma flexibilidade que as monoterapias. Além disso, considerando que no tratamento da hipertensão arterial os regimes posológicos são bastantes flexíveis, o que não é possível para combinações fixas, estas acabariam perdendo em aquisição de mercado. O representante do Conass concordou com o posicionamento do representante da Anvisa e acrescentou que como médico, na prática clínica a prescrição é sempre uma decisão individualizada, e citou uma preocupação do uso das combinações fixas, que poderiam causar superdosagem principalmente em grupos de idosos, isso porque o maior problema dos

pacientes seria se lembrar de usar os medicamentos. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) concordou que a questão da adesão estaria resolvida pela discussão, que os estudos teriam mostrado melhor adesão quando se trata de uso em associação, que a dose fixa seria uma alternativa e que seria possível o ajuste de dose, concluindo que a incorporação de medicamentos em associação não mudariam a estrutura da disponibilidade dos tratamentos disponíveis em monoterapia, sendo portanto, uma comodidade traduzida em maior adesão ao tratamento de hipertensão arterial. Sobre o alto valor do impacto orçamentário, comentou que o benefício a ser considerado seria de milhões de pessoas beneficiadas pelos tratamentos. O representante da Agência Nacional de Saúde (ANS) colocou o questionamento sobre a incorporação das tecnologias combinadas, se uma recomendação desse nível não estaria infringindo uma das etapas do tratamento da condição clínica, que se daria com a monoterapia. Por outro lado, concordou com a coerência entre as avaliações que refletiram sobre a adesão ao tratamento, mas finalizou declarando seu voto como desfavorável a incorporação. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) esclareceu que os registros de deliberação seriam realizados individualmente por tecnologia avaliada e solicitou os encaminhamentos finais dos presentes. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) relembrou o histórico da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) sobre a perspectiva de gerenciamento, o que reforçaria a necessidade de comparação direta em relação a eficácia, efetividade e segurança das tecnologias. Comentou ainda que a Organização Mundial da Saúde orienta as estratégias para análises das listas de medicamentos essenciais, apontando que se evite as doses fixas combinada por questão de saúde pública, de gerenciamento e logística. Enfim, acrescentou que as doses fixas combinadas não substituiriam as monoterapias, que o determinante para o aumento de adesão seria o cuidado e que seria mais urgente um acompanhamento farmacoterápico mais efetivo para melhorar adesão ao tratamento. O representante do Conass reiterou que não foram avaliados o risco de vieses dos estudos analisados, embora tenha concordado que há uma melhora de adesão e controle da hipertensão. Sobre o custo, comentou que o benefício seria proporcional à quantidade de pessoas beneficiadas, no entanto, relatou permanecer uma dúvida sobre o tamanho do efeito dos tratamentos. O representante do CFM esclareceu que, considerando a leitura do relatório que losartana + hidroclorortiazida, pôde concluir que se trataria de uma tecnologia dominante e que o aumento de custo seria irrelevante, analisando-se à parte a questão de uso em associação ou não. A representante da SECTICS perguntou aos colegas se o uso da associação resultaria em 'pular' uma etapa no tratamento, que se iniciaria com a monoterapia. O representante do CFM esclareceu que não e

que, na prática do tratamento hipertensivo, para alguns casos seria possível iniciar o tratamento com o uso de medicamentos em associação, entretanto os casos seriam analisados individualmente. Em seguida, foram abertas as votações para cada matéria. A representante da SECTICS ressaltou que para a combinação fixa de benazepril + anlodipino houve poucas contribuições durante a consulta pública, relatou que seria a hipertensão arterial uma doença prevalente na população brasileira, mas que as contribuições públicas não trouxeram fatos novos para alterar a recomendação preliminar de cada matéria, sugerindo encaminhar para a recomendação final como desfavorável à incorporação no SUS de cada uma das tecnologias. O representante do Conasems relatou que no âmbito da atenção básica não se observa apelo pela troca por medicamentos em dose fixas combinadas, que se houvesse de fato uma magnitude do efeito que alterasse o curso natural da doença seria observado um número maior de contribuições. O representante do Conass esclareceu que as decisões que teriam o benazepril seriam mais fáceis de encaminhar à uma decisão, relembrando que benazepril é um ECA e no SUS está disponível outros dois medicamentos muito bons e muito utilizados na prática clínica. O representante da ANS esclareceu que o Comitê seria extremamente favorável à adesão ao tratamento da hipertensão arterial, no entanto, explicou que foi levado em consideração na discussão diversos fatores que não exclusivamente a comodidade posológica. O representante do CFM acrescentou que a comodidade posológica não seria o único motivo associado a adesão terapêutica, embora fosse um fator relevante da análise. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com as matérias.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 118ª Reunião ordinária, realizada no dia 03 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da combinação fixa de benazepril associado a anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 819/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

Título do tema: Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado da pressão arterial.

Tecnologia: Clortalidona.

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

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 11ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia. Considerou-se a ausência de evidências que demonstrem o benefício da clortalidona frente às tecnologias disponíveis no SUS e as incertezas nas estimativas do impacto orçamentário com a sua possível incorporação.

Consulta Pública (CP) nº 91/2022: Disponibilizada no período de 07/12/2022 e 26/12/2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 91/2022: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: a reunião foi iniciada pela representante da SECTICS, a qual informou que as contribuições de consulta pública (CP) dos temas (1) losartana associada a hidroclorotiazida para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle, (2) benazepril para adultos com hipertensão arterial sistêmico com controle inadequado com monoterapia, (3) benazepril em associação anlodipino para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia e (4) clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia seriam apresentadas em conjunto, devido à similaridade das matérias. A colaboradora do Nats iniciou a apresentação contextualizado que as demandas são oriundas da necessidade de atualização do PCDT de hipertensão arterial. Foi esclarecido que seriam analisadas simultaneamente as demandas: combinação fixa de benazepril + anlodipino; combinação fixa de losartana + hidroclorotiazida; benazepril e clortalidona. Foi apresentado ao comitê uma contextualização das demandas, todas encaminhadas para a consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. O Nats ainda apresentou os resultados de uma *overview* de revisões sistemáticas, conduzida rapidamente para identificar estudos que avaliaram intervenções para aumentar a adesão ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, na qual foram incluídos 35 estudos. O objetivo foi apresentar novos elementos que apoiassem a recomendação final da Conitec para os temas. As evidências encontradas indicam que o uso de combinações fixas em pacientes com hipertensão tem o potencial de incrementar a adesão ao tratamento e por consequência reduzir os níveis de pressão arterial. Outros fatores identificados indicaram potencial para melhorar a adesão ao tratamento, tais como simplificação de esquemas, educação/comunicação ativa com pacientes, incentivo por profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular,

embalagens, entre outros. Em resumo, uma das revisões que avaliaram múltiplas intervenções indicou que a margem do efeito se sobrepõe o que significaria uma impossibilidade de ranqueamento entre elas, de qual seria mais interferente na adesão do paciente ao tratamento. Em sequência foram apresentadas as contribuições de consulta pública das terapias combinadas, inicialmente, começando pela combinação fixa de benazepril+alondipino. Foram recebidas duas contribuições para esse tema, sendo uma pelo formulário de contribuições técnico-científicas, a qual relatava ser favorável a incorporação, por se tratar de uma associação clinicamente relevante devido a eficácia e tolerabilidade, para o contribuinte a incorporação poderia favorecer a adesão ao tratamento pela simplificação da dose. A outra contribuição foi realizada pelo formulário de experiência e opinião, desfavorável à incorporação, entretanto, sem descrição do motivo para tal contribuição. Foi adicionado à análise, informações complementares sobre a análise de impacto orçamentário, realizada para estimar o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação do medicamento benazepril/anlodipino (combinação fixa), em comparação a anlodipino + inibidor de ECA (enzima conversora de angiotensina), a qual seria uma combinação livre. Informou que a população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso da combinação dupla e que para o cenário alternativo foi estabelecido duas distribuições, uma conservadora e outra agressiva. Relatou que foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos e que foi considerado doses mínimas e máximas recomendadas em bula, apresentando os valores estimados para o impacto orçamentário em cenário conservador de aproximadamente R\$ 899 mil reais no primeiro ano e um acumulado ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 22 milhões de reais. Para o cenário agressivo o valor variou de aproximadamente R\$ 1,7 milhão de reais no primeiro ano e um ao final dos cinco anos de aproximadamente R\$ 44 milhões de reais. Concluiu que após a análise complementar da avaliação do impacto orçamentário que a possível incorporação da combinação fixa de benazepril e anlodipino no SUS (Sistema Único de Saúde) teria como resultado um custo incremental positivo significativo quando comparado ao anlodipino + inibidor ECA. Sobre a segunda demanda de associação entre losartana + hidroclorotiazida, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Todas foram favoráveis à incorporação, e foram mencionadas a possibilidade de aumento de adesão do paciente devido à simplificação posológica e por consequência um incremento de eficácia. Uma das contribuições de experiência relatou uso dos medicamentos e citou o direito do cidadão à saúde como tema a ser considerado pelos avaliadores. Também foi feita uma análise complementar do impacto orçamentário, na qual foi adequado o comparador da análise, a losartana e a hidroclorotiazida em terapia livre, ou seja, em monoterapia. A

estimativa dos pacientes também foi obtida por demanda aferida do SUS, variando de 3,8 a 4,7 milhões de pacientes por ano, em um intervalo de cinco anos. Em cenário conservador o custo anual de tratamento seria de aproximadamente 261 mil reais, chegando a um acumulado em cinco anos de aproximadamente 4,5 milhões de reais. Em um cenário agressivo, o custo anual incremental aproximado seria de 522 mil reais e de 9,01 milhões de reais em cinco anos. Uma possível incorporação dessa combinação losartana + hidroclorotiazida resultaria em um incremento positivo com a combinação não fixa de 261 mil a 3 milhões de reais por ano. No que diz respeito ao benazepril em monoterapia, foram recebidas quatro contribuições, sendo duas técnico-científicas e duas de experiência e opinião. Uma das contribuições técnico-científicas foi desfavorável à incorporação, indicando a similaridade do benazepril com outros medicamentos associado a um custo relativamente maior. As demais contribuições foram favoráveis à incorporação. O NATS também apresentou análises complementares para o impacto orçamentário, a qual avaliou a incorporação do benazepril em comparação aos Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) disponíveis no SUS (enalapril e captoril). A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida no SUS e da população em uso de monoterapia, dados obtidos a partir da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS). Para esta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Foram estabelecidos dois cenários, um conservador e um agressivo. No cenário conservador, o impacto foi de R\$ 29.151.804,71 no primeiro ano e R\$ 402.681.340,83 no total de 5 anos; enquanto no cenário agressivo foi de R\$ 58.303.609,42 no primeiro ano e R\$ 805.362.681,66 no total de 5 anos. O colaborador do HAOC informou que foram recebidas oito contribuições na CP nº 91/2022, sendo quatro por meio do formulário técnico-científico e quatro por meio do formulário de experiência ou opinião, e todas foram favoráveis à incorporação da clortalidona. As contribuições técnico-científicas destacaram como vantagens a dose única diária, o uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, a meia-vida superior em relação a hidroclorotiazida e o acesso a uma alternativa terapêutica no SUS. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram que a clortalidona pode melhorar o efeito da pressão arterial, mesmo quando comparado com outros medicamentos da mesma classe. Como informações complementares, foi apresentada uma análise de impacto orçamentário (AIO) no qual o comparador foi a hidroclorotiazida e a população elegível estimada por meio do SABEIS. Para esta análise, considerou-se o custo de aquisição para o tratamento anual com a clortalidona em R\$ 62,05 e com a hidroclorotiazida em R\$ 19,71, ambos em comprimidos de 25 mg; a posologia utilizada foi com base nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Para uma população que variou de aproximadamente 3,7 milhões no primeiro ano a 4,7 milhões no quinto

ano, a AIO apontou um resultado incremental de cerca de R\$ 8,0 milhões a R\$ 16,0 milhões no primeiro ano e de R\$ 47,0 milhões a R\$ 94,0 milhões no quinto ano, totalizando um valor incremental de aproximadamente R\$ 135,0 milhões a R\$ 270,0 milhões ao final de cinco anos, a depender de um cenário mais conservador ou mais agressivo de distribuição da clortalidona. Em sequência, foi apresentado um resumo das demandas após análise das contribuições recebidas em consulta pública de todos esses temas. Em suma, foram acrescentadas evidências sobre adesão do paciente, não foram apresentadas alterações da avaliação econômica, e foram apresentados novos dados da análise de impacto orçamentário, em resposta às solicitações do Comitê. As principais atualizações se referiram à atualização dos comparadores, isso porque na apreciação inicial os comparadores utilizados foram baseados em dados de literatura, a demanda da Conitec foi justificada pela “proximidade de classe medicamentosa” de cada um dos fármacos, e em alguns casos foi observado que houve mudança de preços e de população elegível. Foi informado que os dados de adesão são referentes aos medicamentos hipertensivos, pois não foram encontrados dados de adesão específicos para os medicamentos em análise. Aberta a discussão entre os membros do Comitê, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) perguntou ao grupo elaborador sobre as revisões sistemáticas e as combinações analisadas, no que tange à melhora da adesão, e questionou ainda se a diferença média encontrada é referente ao percentual de adesão. Em resposta, foi esclarecido que a combinação fixa incrementou em 14% a adesão ao tratamento. O representante do Conass comentou com os demais colegas que não se pode basear a custo-efetividade em termos de melhora clínica, considerando que a evidência foi considerada muito incerta. Em contrapartida, o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) relembrou que já havia sido discutido na primeira apreciação que não há ganho de eficácia, que para o perfil de segurança não há diferença quando comparado a associação e que a discussão se dá em torno da adesão e da comodidade, por esta razão, a discussão deveria se basear na disposição a pagar do sistema por esse aumento de cerca de 14% na adesão. Acrescentou ainda que esperava que não surgiriam evidências novas, devido à quantidade de drogas que existem na categoria de anti-hipertensivos e que para essa análise existiriam muitos vieses quando avaliada a adesão ao tratamento. O representante do Conass acrescentou à discussão que o ideal seria uma análise de custo-efetividade analisando se, porventura, a melhora de adesão seria proporcional à melhora da pressão arterial, entretanto, assumiu que esse cálculo provavelmente seria de muita incerteza e questionou o grupo elaborador sobre o quanto realmente esse dado se referiria realmente à real custo-efetividade e se os cálculos apresentados consideraram as evidências clínicas. Em esclarecimento o colaborador do Nats

confirmou que foram utilizados os dados clínicos citados. Acrescentou ainda, sobre o elevado impacto orçamentário observado, que se justifica no fato de a condição clínica acometer uma grande parte da população e que pequenos aumentos de preço dos medicamentos foram observados, o que inflou o incremento orçamentário. Em resposta a questionamentos, o representante do Nats informou ainda que os estudos incluídos na revisão sistemática não foram selecionados por região, e que, portanto, tinham origem de diferentes países e contextos diferentes. O representante da Anvisa complementou que foram apresentados os benefícios em relação à adesão, criando um nicho de população a ser beneficiada, isso porque doses fixas não proporcionam a mesma flexibilidade que as monoterapias. Além disso, considerando que no tratamento da hipertensão arterial os regimes posológicos são bastantes flexíveis, o que não é possível para combinações fixas, estas acabariam perdendo em aquisição de mercado. O representante do Conass concordou com o posicionamento do representante da Anvisa e acrescentou que como médico, na prática clínica a prescrição é sempre uma decisão individualizada, e citou uma preocupação do uso das combinações fixas, que poderiam causar superdosagem principalmente em grupos de idosos, isso porque o maior problema dos pacientes seria se lembrar de usar os medicamentos. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) concordou que a questão da adesão estaria resolvida pela discussão, que os estudos teriam mostrado melhor adesão quando se trata de uso em associação, que a dose fixa seria uma alternativa e que seria possível o ajuste de dose, concluindo que a incorporação de medicamentos em associação não mudariam a estrutura da disponibilidade dos tratamentos disponíveis em monoterapia, sendo portanto, uma comodidade traduzida em maior adesão ao tratamento de hipertensão arterial. Sobre o alto valor do impacto orçamentário, comentou que o benefício a ser considerado seria de milhões de pessoas beneficiadas pelos tratamentos. O representante da Agência Nacional de Saúde (ANS) colocou o questionamento sobre a incorporação das tecnologias combinadas, se uma recomendação desse nível não estaria infringindo uma das etapas do tratamento da condição clínica, que se daria com a monoterapia. Por outro lado, concordou com a coerência entre as avaliações que refletiram sobre a adesão ao tratamento, mas finalizou declarando seu voto como desfavorável a incorporação. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) esclareceu que os registros de deliberação seriam realizados individualmente por tecnologia avaliada e solicitou os encaminhamentos finais dos presentes. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) relembrou o histórico da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) sobre a perspectiva de gerenciamento, o que reforçaria a necessidade de comparação direta em relação a eficácia, efetividade e segurança

das tecnologias. Comentou ainda que a Organização Mundial da Saúde orienta as estratégias para análises das listas de medicamentos essenciais, apontando que se evite as doses fixas combinada por questão de saúde pública, de gerenciamento e logística. Enfim, acrescentou que as doses fixas combinadas não substituiriam as monoterapias, que o determinante para o aumento de adesão seria o cuidado e que seria mais urgente um acompanhamento farmacoterápico mais efetivo para melhorar adesão ao tratamento. O representante do Conass reiterou que não foram avaliados o risco de vieses dos estudos analisados, embora tenha concordado que há uma melhora de adesão e controle da hipertensão. Sobre o custo, comentou que o benefício seria proporcional à quantidade de pessoas beneficiadas, no entanto, relatou permanecer uma dúvida sobre o tamanho do efeito dos tratamentos. O representante do CFM esclareceu que, considerando a leitura do relatório que losartana + hidroclorortiazida, pôde concluir que se trataria de uma tecnologia dominante e que o aumento de custo seria irrelevante, analisando-se à parte a questão de uso em associação ou não. A representante da SECTICS perguntou aos colegas se o uso da associação resultaria em 'pular' uma etapa no tratamento, que se iniciaria com a monoterapia. O representante do CFM esclareceu que não e que, na prática do tratamento hipertensivo, para alguns casos seria possível iniciar o tratamento com o uso de medicamentos em associação, entretanto os casos seriam analisados individualmente. Em seguida, foram abertas as votações para cada matéria. A representante da SECTICS ressaltou que para a combinação fixa de benazepril + anlodipino houve poucas contribuições durante a consulta pública, relatou que seria a hipertensão arterial uma doença prevalente na população brasileira, mas que as contribuições públicas não trouxeram fatos novos para alterar a recomendação preliminar de cada matéria, sugerindo encaminhar para a recomendação final como desfavorável à incorporação no SUS de cada uma das tecnologias. O representante do Conasems relatou que no âmbito da atenção básica não se observa apelo pela troca por medicamentos em dose fixas combinadas, que se houvesse de fato uma magnitude do efeito que alterasse o curso natural da doença seria observado um número maior de contribuições. O representante do Conass esclareceu que as decisões que teriam o benazepril seriam mais fáceis de encaminhar à uma decisão, relembrando que benazepril é um ECA e no SUS está disponível outros dois medicamentos muito bons e muito utilizados na prática clínica. O representante da ANS esclareceu que o Comitê seria extremamente favorável à adesão ao tratamento da hipertensão arterial, no entanto, explicou que foi levado em consideração na discussão diversos fatores que não exclusivamente a comodidade posológica. O representante do CFM acrescentou que a comodidade posológica não seria o único motivo associado a adesão terapêutica, embora fosse um fator relevante da análise. Na sequência, o Comitê de

Medicamentos da ponderou algumas questões quanto a clortalidona, como: (i) a ausência de evidências que demonstre a sua superioridade frente aos demais diuréticos, como a hidroclorotiazida, e (ii) o seu custo unitário maior em relação ao comparador, a hidrocloritiazida. Todos os presentes declaram não ter conflitos de interesses com as matérias.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 118ª Reunião ordinária, realizada no dia 03 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 820/2023.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernardé	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS