

Ata da 120ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos**Membros do Plenário: 29 de junho de 2023**

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

Ausentes: ANS, CFM, SE e SESAI.

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

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

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave.

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

Tecnologia: Rituximabe.

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

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave. Foi solicitado pelo comitê de medicamentos da Conitec a reavaliação do comparador atual (ciclofosfamida oral), alterações do GRADE e ênfase na análise para o subgrupo de pacientes com recidiva da doença. Tais alterações serão apresentadas juntamente com as contribuições de consulta pública em reunião da Conitec, para apreciação final do tema.

Consulta pública nº 05/2023, disponibilizada no período entre 06/04/2023 e 25/04/2023.

Apresentação: Representantes da demandante, colaborador do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) Cochrane do Brasil.

ATA: a reunião teve início com uma apresentação da demandante, na qual foram abordadas questões voltadas à discussão ocorrida durante a apreciação inicial do tema pela Conitec. Foi enfatizada a gravidade das VAAs, destacando que 70% dos pacientes correm risco de vida ou de comprometimento de órgãos. Além disso, o especialista clínico que representava a demandante discorreu sobre o uso da ciclofosfamida no tratamento desses pacientes, mencionando que atualmente esse medicamento é administrado principalmente por via intravenosa. Entretanto, foi manifestada a preocupação quanto à toxicidade relacionada à dose cumulativa desse medicamento, abrangendo possíveis efeitos colaterais como neoplasias, infertilidade, teratogenicidade e infecções graves. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) agradeceu a apresentação da demandante e abriu espaço para a discussão entre os presentes. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) agradeceu pelos esclarecimentos e questionou se é adequada a restrição da indicação do rituximabe apenas para casos de recidiva de VAA como critério de inclusão nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Também questionou se, caso a ciclofosfamida oral fosse ofertada pelo SUS para esses pacientes, seria adequado usá-la. Além disso, levantou a questão de como seria o tratamento dos 30% de pacientes com VAA sem risco à vida, que não têm indicação de uso de ciclofosfamida. O representante da demandante esclareceu que a indicação para casos de recidiva é pertinente, mas ressaltou a importância de incluir os pacientes com diagnóstico recente em idade fértil, devido ao risco de infertilidade associado à ciclofosfamida. No entanto, considerando que a maioria dos casos ocorre em indivíduos de *meia-idade* e idosos, os pacientes com diagnóstico recente em idade fértil representariam um subgrupo pequeno. Quanto ao tratamento dos casos sem risco à vida, de acordo com a experiência do representante da demandante, o metotrexato é utilizado. Essa opção terapêutica apresenta um custo relativamente baixo em comparação com outras tecnologias. No entanto, foram mencionadas evidências limitadas de um estudo observacional apresentado em uma diretriz europeia de 2023, sugerindo que o uso de metotrexato em casos não graves de VAA pode levar os pacientes a crises graves no futuro. Portanto, essa diretriz passou a recomendar o uso de rituximabe, mesmo para casos não graves de VAA. O representante da demandante enfatizou que essas evidências são limitadas e que, atualmente, ele continuaria prescrevendo metotrexato para esses pacientes. A representante dos NATS expressou seu agradecimento à demandante pelos esclarecimentos. Em seguida, ela lembrou que um estudo utilizado na síntese de evidências comparou a associação de rituximabe com ciclofosfamida intravenosa versus ciclofosfamida intravenosa em monoterapia, e questionou a demandante sobre como essa combinação é recomendada nas diretrizes clínicas de VAAs. O representante da demandante esclareceu que nenhuma diretriz atual recomenda essa associação, destacando que o assunto não foi mais explorado na literatura após a realização desse estudo. Além disso, ele enfatizou que tal combinação poderia acarretar riscos adicionais aos pacientes relacionados a eventos adversos. Uma outra representante da demandante retomou o questionamento do Conass sobre o uso de ciclofosfamida oral para esses pacientes. Ela informou que, na prática clínica, a prescrição de

ciclofosfamida oral é pouco frequente devido ao risco aumentado de cistite hemorrágica, que pode evoluir para neoplasia de bexiga. Finalizou destacando mais uma vez a gravidade das VAAs. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) perguntou ao demandante sobre quanto tempo em média leva para os pacientes apresentarem recidiva da doença, além de questionar se existem outras indicações para o uso do rituximabe na VAA, que não sejam os casos de recidiva. O representante informou que, considerando a possibilidade de o paciente ser refratário ao tratamento, mesmo durante a terapia de indução, é necessário acompanhá-lo mensalmente no mínimo. A mediana de tempo para a remissão é de aproximadamente 3 meses, podendo chegar a até 6 meses. Após a remissão, o paciente mantém a prevenção de recidivas por toda a vida. O representante da demandante concluiu sua fala destacando estudos que evidenciam os benefícios do uso de doses menores de rituximabe no tratamento de manutenção da remissão dos sintomas da VAA por até 4 anos, período máximo abordado nos estudos publicados. A representante do CNS reforçou as declarações anteriores sobre a gravidade das VAAs e compartilhou a história de uma paciente de 42 anos, mãe, que faleceu antes de ter acesso ao rituximabe. Ela ainda ressaltou a existência de biossimilares do rituximabe e mencionou o andamento de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). O representante do Conass retomou a discussão sobre os 30% de pacientes com VAAs não graves, expressando preocupação com a possível falta de assistência a esses indivíduos. Ele questionou quais tecnologias seriam mais indicadas clinicamente para esses pacientes e se os pacientes inicialmente classificados como sem risco de vida poderiam ser reclassificados como casos mais graves no futuro. O representante da demandante esclareceu que a indicação sugerida no relatório foi elaborada em conformidade com as exigências da Conitec, que requer uma indicação por avaliação da tecnologia. Em relação ao tratamento dos casos não graves, ele esclareceu que o metotrexato demonstrou eficácia semelhante à ciclofosfamida, mas com um perfil de segurança melhor, e mostrou eficácia semelhante à azatioprina na prevenção de recidivas. Portanto, pacientes submetidos ao tratamento de indução com metotrexato podem continuar com esse medicamento na terapia de manutenção por um período de 2 a 4 anos. Além disso, ele enfatizou a preferência clínica pelo metotrexato em relação ao micofenolato, apoiada por evidências científicas. Outra representante da demandante mencionou que alguns pacientes iniciam com a forma localizada da doença, com indicação de metotrexato, mas posteriormente desenvolvem a forma sistêmica, exigindo tratamento com ciclofosfamida ou rituximabe. Após essa discussão, a representante do CNS esclareceu suas dúvidas relacionadas ao processo de elaboração/atualização dos PCDTs, a partir da incorporação de novas tecnologias, com os membros do comitê. Em seguida, o colaborador do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia apresentou a análise das contribuições de experiências e opiniões da consulta pública. Um total de 56 contribuições foram recebidas, todas favoráveis à incorporação da tecnologia, sendo que 46 delas afirmaram ter experiência com o rituximabe. As contribuições ressaltaram a efetividade do rituximabe e o destacaram como uma opção terapêutica importante para a indicação, além de apontarem as dificuldades de acesso à tecnologia. Entre os pontos positivos associados ao tratamento com rituximabe, foi mencionada a melhora

do quadro clínico do paciente e a possibilidade de um tratamento mais prolongado em comparação com a ciclofosfamida. Já em relação aos pontos negativos, foi citado o custo e as dificuldades de acesso ao medicamento. Quanto às outras tecnologias, a ciclofosfamida, o metotrexato, a azatioprina e a prednisona foram as mais mencionadas. Entre os aspectos positivos destacados para essas opções terapêuticas, foram citadas a disponibilidade da ciclofosfamida e o baixo custo do metotrexato. Por outro lado, os aspectos negativos mencionados incluíram ação inespecífica, efeitos adversos e ausência de melhora clínica. Na sequência, o colaborador do NATS apresentou uma análise das 113 contribuições técnico-científicas recebidas. Todos os participantes se manifestaram a favor da incorporação da tecnologia no SUS. Nenhum dos estudos científicos enviados durante a consulta pública trouxe informações que justificassem alterações no relatório de recomendação da Conitec. Dentre as contribuições, foram destacados os seguintes pontos: (1) a PDP do rituximabe; (2) o incremento do custo de utilização da ciclofosfamida intravenosa por necessidade de recursos adicionais em sua utilização; (3) a toxicidade cumulativa da ciclofosfamida; e (4) a ausência de resposta ao tratamento com ciclofosfamida em 25% dos pacientes. Foram apresentadas também as novas análises solicitadas pelo comitê de medicamentos durante a reunião de recomendação inicial do tema. A separação dos estudos na avaliação GRADE resultou em alterações na certeza do corpo de evidências para alguns desfechos. Na comparação com a ciclofosfamida oral, a certeza do desfecho de recidiva grave (em pacientes com recidiva da doença) aos 18 meses passou de moderada para baixa. Já na comparação com a ciclofosfamida intravenosa, todos os desfechos tiveram a certeza alterada de baixa para muito baixa. A mudança da ciclofosfamida oral para a intravenosa como comparador também impactou nos resultados dos estudos econômicos. Ficou estabelecido que o custo da dose de ciclofosfamida intravenosa no SUS é de R\$ 24,68 (sigtap), com os pacientes necessitando de aproximadamente 10 doses do medicamento, associado à prednisona, para a indução da remissão. Portanto, o custo incremental para o uso do rituximabe passou de R\$1.254,91 para R\$1.057,93 e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi alterada de R\$5.085,49/QALY para R\$4.287,24/QALY. Em relação ao impacto orçamentário, foi apresentado um total de R\$ 3.744.189,65 para o primeiro ano e um acumulado de R\$ 18.964.953,93 ao longo de 5 anos. A especialista convidada pelo NATS relatou as dificuldades enfrentadas na assistência a pacientes que não respondem ao tratamento com ciclofosfamida devido à falta de acesso ao rituximabe. Ela compartilhou um caso clínico grave em que a remissão só foi alcançada por meio do tratamento com a tecnologia em avaliação. A especialista apontou que os custos relacionados ao tratamento das sequelas em pacientes que não respondem à ciclofosfamida são ainda maiores do que os indicados nas análises presentes no relatório de recomendação. Os representantes dos NATS e do Conass retomaram os dados apresentados para análise de impacto orçamentário e questionaram se o mais adequado não seria a comparação com a ausência de tratamento para pacientes em recidiva, no lugar da ciclofosfamida intravenosa. O grupo elaborador do relatório, com apoio da especialista clínica, informou que o paciente continua recebendo ciclofosfamida intravenosa mesmo que apresente refratariedade ao tratamento com o medicamento, devido à gravidade

da doença associada à ausência de alternativa terapêutica no SUS. O representante do CNS perguntou qual a fonte utilizada para a definição do preço de rituximabe usado nas análises e se foi considerado o desconto anual previsto nas PDPs nos estudos econômicos. O NATS informou que o preço foi retirado do Banco de Preços em Saúde (BPS) e que o desconto não foi considerado. O representante do CNS sugeriu que o preço fosse reconsiderado ou, ao menos, que o desconto anual fosse incluído nas análises. A representante do CNS deu ênfase para a dificuldade de acesso ao tratamento das VAAs hoje no SUS e a importância de um PCDT para a doença. O que foi corroborado pela especialista clínica. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) destacou a necessidade de abordar todos os pontos críticos do tratamento das VAAs discutidos na reunião no PCDT. Finalizada a discussão, o comitê decidiu recomendar a incorporação do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, no SUS. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria.

Recomendação final: Durante a 120ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 29 de junho de 2023, o Comitê de Medicamentos da Conitec regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 833/2023.

Apreciação das contribuições de consulta pública de liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular

Título do tema: liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular

Tecnologia: liraglutida 3mg

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

Solicitação: incorporação

Demandante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

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

efetividade da tecnologia; seu elevado impacto orçamentário para o SUS; a obrigatoriedade de uso em associação com medidas de modificação no estilo de vida, ou seja, o fato de a tecnologia ser uma terapia adjuvante a dieta hipocalórica e aumento do exercício físico, a qual não pode ser utilizada de forma isolada; a necessidade de uma rede ou programa especializado para o acompanhamento dos pacientes, em conformidade com o observado nas recomendações de outras agências de ATS; as possíveis dificuldades para o acompanhamento desses pacientes no âmbito do SUS; e a incerteza quanto a relevância clínica do desfecho de redução de 5% no peso corporal.

Consulta Pública (CP) nº 17/2023: Disponibilizada no período de 12/05/2023 a 31/05/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 17/2023: Representantes da empresa demandante; colaboradores do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e das Secretarias de Atenção Primária a Saúde (SAPS) e de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) do Ministério da Saúde, além de médicas especialistas convidadas para a Reunião.

ATA: A avaliação começou com representantes da empresa demandante apresentando o impacto da obesidade nas doenças cardiovasculares e mortalidade. Foram apresentados resultados do estudo LEADER, o qual demonstrou que a liraglutida reduz a mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes e alto risco cardiovascular. Além disso, foram apresentados dados sobre a diminuição dos eventos cardiovasculares, como o acidente vascular cerebral, com o uso dos análogos do GLP-1. Na sequência, foram apresentados resultados do estudo SCALE Obesidade e Pré-diabetes, os quais mostraram que a liraglutida melhora os níveis de colesterol, pressão arterial e promove perda de peso de forma sustentada após um ano de tratamento. Nesse sentido, desde 2016 a liraglutida é recomendada como alternativa terapêutica nas Diretrizes Brasileiras de Obesidade, juntamente com a sibutramina e orlistate. Por fim, a demandante destacou que nenhum medicamento resolve sozinho a obesidade e protocolos claros devem ser estabelecidos para a utilização de liraglutida. Quanto ao impacto orçamentário, foi reconhecido que ele é significativo, o que poderia conduzir a uma discussão sobre restrição de acesso à tecnologia. Além disso, foram abordados outros pontos, como a não indicação e disponibilidade da cirurgia bariátrica para todos os pacientes com obesidade, os elevados gastos decorrentes de comorbidades e complicações da obesidade, e a relevância clínica da redução de $\geq 5\%$ no peso corporal. Em seguida, o colaborador do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia apresentou as contribuições de experiência e opinião da consulta pública, informando não possuir conflito de interesses com a matéria. Foram apresentados o contexto e a recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos. A consulta pública ocorreu entre 12/05/2023 e 31/05/2023, recebendo um total de 652 contribuições, sendo 261 de experiência ou opinião e 391 técnico-científicas. Na avaliação geral das contribuições de experiência ou opinião, 98,9% foram favoráveis à incorporação da tecnologia, e 76,6% afirmaram ter experiência com a mesma. No formulário de opinião, as

principais razões mencionadas para a incorporação da tecnologia foram a necessidade de acesso a medicamentos para obesidade no Sistema Único de Saúde (SUS), a eficácia da liraglutida e seus múltiplos impactos na obesidade. Aqueles que foram contrários à incorporação citaram o alto custo do medicamento e mencionaram a necessidade de priorização de mudanças nos hábitos de vida. No formulário de experiência, foram destacados como efeitos positivos e vantagens do uso da tecnologia a redução de complicações, melhora na qualidade de vida, baixa incidência de eventos adversos e eficácia do medicamento. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, foram mencionados o alto custo da tecnologia, que limita o acesso de parte da população, e a ocorrência de eventos adversos associados ao medicamento. Por fim, foram destacados os impactos negativos de tratamentos invasivos, como a cirurgia bariátrica, e do tratamento medicamentoso de doenças associadas a obesidade. O colaborador da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) apresentou as contribuições técnico-científicas, e relatou não ter conflito de interesses. Foram resgatadas informações sobre o preço proposto da tecnologia (R\$ 272,04), que não sofreu alteração após a consulta pública e que, apesar da eficácia da liraglutida no tratamento da obesidade, ela não foi considerada custo-efetiva ao preço proposto, resultando em um impacto orçamentário de R\$ 12,5 bilhões em cinco anos. Das 391 contribuições técnico-científicas, 387 (99%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia, discordando da recomendação preliminar, enquanto apenas 4 (1%) contribuições concordaram com a recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia. A maioria das contribuições foi proveniente de pessoas autodeclaradas brancas (81%), com idade entre 25 e 59 anos (95%), da região sul do Brasil (58%) e de profissionais de saúde (73%). Os motivos mencionados para não incorporar a tecnologia foram o seu custo e elevado impacto orçamentário, com sugestões de renegociação de preço com a demandante. Entre os favoráveis à incorporação, os principais motivos clínicos mencionados foram a falta de tratamento medicamentoso no SUS (31,5%), incluindo o fato de liraglutida ser o único medicamento recomendado para o tratamento de adolescentes; a redução do risco cardiovascular e de complicações e comorbidades associadas à obesidade (28,9%); a eficácia e/ou segurança do medicamento (20,4%); a alta prevalência da obesidade (9,0%) e a necessidade de uma alternativa à cirurgia bariátrica (3,6%). Em relação aos aspectos econômicos, os principais motivos mencionados para a incorporação da tecnologia foram a redução dos gastos com complicações e comorbidades associadas à obesidade (25,3%); o fato de o medicamento não ser acessível economicamente (19,1%), especialmente para pessoas de baixa renda; e a consideração de que os custos das complicações e comorbidades relacionadas à obesidade seriam maiores do que os custos da incorporação do medicamento. Além disso, duas contribuições mencionaram a judicialização da tecnologia. Dentre as contribuições, destacou-se que a demandante reafirmou os benefícios clínicos da redução de $\geq 5\%$ do peso corporal, mencionou a lacuna existente no tratamento medicamentoso da obesidade no SUS e que foi solicitação de desoneração da tecnologia, ainda sem resposta. Além disso, ressaltou que a obesidade aumenta o risco de câncer e agrava os casos de Covid-19, além de resultar em altos gastos para o SUS devido às complicações e comorbidades associadas. Após mencionar as contribuições

da demandante, foi identificado que, de acordo com as Diretrizes Clínicas Abrangentes para o Cuidado Médico de Pacientes com Obesidade (2016), a redução de $\geq 5\%$ no peso corporal é a meta terapêutica para pacientes com certas condições associadas, como diabetes, dislipidemia, síndrome de ovários policísticos, hipertensão, osteoartrite, incontinência urinária, hipogonadismo e esteatose hepática. No entanto, para outras condições de saúde, como apneia do sono, asma, síndrome metabólica, pré-diabetes, osteoartrite, doença do refluxo gastroesofágico, infertilidade feminina e esteatohepatite, a meta terapêutica é superior a uma redução mínima de 5% do peso corporal, o que indica que o desfecho de $\geq 5\%$ de redução no peso corporal é clinicamente relevante apenas para algumas condições de saúde. Quanto aos gastos com obesidade, foi mencionado um estudo que estimou que os gastos anuais com obesidade no Brasil seriam de 654 milhões de dólares por paridade de poder de compra, o que seria equivalente a 1,65 bilhão de reais em 2022, impactado principalmente pelas doenças cardiovasculares. Outras contribuições mencionaram que a efetividade das modificações no estilo de vida é limitada, que as desutilidades utilizadas do modelo econômico foram provenientes de estudos internacionais e não nacionais, e que o impacto orçamentário considerou apenas os custos com liraglutida, sem considerar os custos com as complicações da doença. Nesse sentido, foi descrito que o modelo econômico foi realizado para o caso base e para vários cenários alternativos, além de ser realizada análises de sensibilidade determinística e probabilística, as quais demonstraram que o medicamento não é custo efetivo ao preço proposto e que os resultados são robustos. Além disso, foi mencionado que a análise de impacto orçamentário foi conduzida em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde. Por fim, foi apresentada uma contribuição conjunta da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), que coadunam com a recomendação preliminar da Conitec devido as questões financeiras apresentadas. Entretanto, a ABESO e a SBEM apresentaram as seguintes considerações: 1) a prevenção e o tratamento da obesidade são distintos; 2) Falhas na prevenção não devem negligenciar o tratamento da obesidade; 3) a avaliação de custo-efetividade do tratamento medicamentoso no SUS é complexa e subestima os benefícios e custos; 4) é importante considerar as características individuais para o tratamento e; 5) pedem urgência no desenvolvimento de uma linha de cuidado abrangente e equitativa para pessoas com obesidade, principalmente devido a lacuna atual de tratamento com medicamentos. Em seguida, foram apresentados dados sobre a morbimortalidade por uma representante da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) do Ministério da Saúde, que declarou não ter conflitos de interesse. Foi demonstrado um aumento na prevalência da obesidade com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 e 2019, e esse aumento também foi observado nas pesquisas anuais do Vigitel. Além disso, foi demonstrada uma maior mortalidade dentre os homens e a necessidade de se atentar as mortes consideradas prematuras, entre pessoas com idade entre 30 e 69 anos. Nesse sentido, foi apresentado o Plano de Ações para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil 2021 – 2030 (Plano de DANT), o qual visa deter o crescimento da obesidade entre adultos, com ações estratégicas

nos eixos de promoção da saúde, atenção integral, vigilância em saúde e prevenção de doenças e agravos. Posteriormente, a representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) do Ministério da Saúde apresentou os eixos de ação para aprimorar a saúde da população, com exemplos de ações que tem sido implementada para a melhoria do cuidado aos pacientes com obesidade. Foram expostas medidas no eixo da Promoção da Saúde, envolvendo a colaboração e cooperação entre diferentes setores. Isso inclui o desenvolvimento de políticas públicas que incentivem, apoiem e protejam os indivíduos. Além disso, foram abordadas ações relacionadas ao eixo de Organização do Cuidado nas Redes de Atenção à Saúde (RAS), com articulação intersetorial no MS e interfederativa entre os entes (MS, Secretarias Estaduais de Saúde e Secretarias Municipais de Saúde). Por fim, foram destacadas iniciativas no eixo da Vigilância Alimentar e Nutricional nos serviços de Atenção Primária à Saúde, que envolvem pesquisas e inquéritos populacionais. Em seguida, foi realizada a apresentação de uma médica especialista, a qual citou que a obesidade é uma doença sistêmica, multicausal, crônica e recidivante, mencionou a diferença de abordagem para a prevenção e tratamento da obesidade, e apresentou dados sobre a baixa procura pelos serviços públicos de saúde por pacientes com obesidade, além da baixa sensação de acolhimento desses pacientes. Além disso, foi mencionado que 80% dos indivíduos com obesidade que tentam perder pesos sozinhos recorrem a realização de dietas ou atividades físicas associadas a dieta. Em seguida, mencionou que o tratamento da obesidade envolve mudanças intensivas no estilo de vida, o uso de medicamentos e a realização de cirurgia bariátrica, indicando que essas alternativas ou inexistem ou são incipientes no SUS. Adicionalmente, informou que existem atualmente cinco medicamentos registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade e apresentou um Protocolo de Tratamento da Obesidade no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que inclui o uso de medicamentos, sendo a liraglutida indicada como quarta e última linha de tratamento. Por fim, foram destacados alguns desafios relacionados à Avaliação de Tecnologias em Saúde para o tratamento da obesidade. Esses desafios envolvem a necessidade de capacitar os profissionais de saúde no cuidado e na gestão da obesidade, a dificuldade em calcular a relação custo-efetividade, o comparador adotado com custos zero e o impacto orçamentário de uma doença com alta prevalência. A fala foi encerrada com a necessidade da aplicação dos princípios do SUS para os pacientes com obesidade. Em seguida, outra médica especialista mencionou que atualmente não existem alternativas medicamentosas para o tratamento da obesidade no SUS e ressaltou que fatores externos geralmente são desfavoráveis para os indivíduos que precisam perder peso, e que muitos pacientes teriam indicação para tratamento medicamentoso, o qual não está disponível no momento. Além disso, mencionou a existência de uma grande fila de espera para cirurgia bariátrica. Por fim, informou que não possui experiência no uso da liraglutida e que, quando são prescritos tratamentos com medicamentos, os pacientes precisam adquiri-los por conta própria. Em seguida, os membros do Comitê de Medicamentos apresentaram suas considerações. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) ressaltou o impacto negativo da obesidade no tratamento de outras condições de saúde, como a artrite reumatoide, e destacou

a falta de adequação do atual protocolo de tratamento da obesidade às necessidades dos pacientes. Ela enfatizou a importância de aplicar os princípios do SUS aos pacientes com obesidade. Além disso, foi mencionado que os profissionais de educação física geralmente não fazem parte das equipes dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF) e que há uma falta de espaços físicos públicos para a prática de atividades físicas. Por fim, foi destacada a necessidade de desenvolver uma linha de cuidado abrangente e equitativa para o tratamento da obesidade. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) ressaltou a necessidade de aprimorar métodos de prevenção e tratamento da obesidade e destacou que há uma insatisfação com a falta de avanço no tratamento da obesidade. Além disso, afirmou que a tecnologia em avaliação não é custo-efetiva, apresentando um elevado impacto orçamentário, considerando também a alta prevalência da doença. Destacou, ainda, a falta de ações por parte da empresa demandante para reduzir o preço da tecnologia. Ele enfatizou que existem outros fatores prévios à incorporação que precisam ser aprimorados para receber a tecnologia, como a garantia de oferta das medidas não medicamentosas, como a modificação intensiva do estilo de vida e suporte psicológico. Além disso, ressaltou a importância de se realizar estudos, incluindo os de vida real, para mensurar o efeito das medidas não medicamentosas no controle da obesidade. Na sequência, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) recomendou a não incorporação de liraglutida devido a não custo efetividade da tecnologia, o seu elevado impacto orçamentário, além dos diversos aspectos discutidos anteriormente. Os membros do Comitê de Medicamentos não apresentaram conflitos de interesse com a matéria e acompanharam a recomendação por unanimidade.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 120ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS de liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.

Apresentação das contribuições de consulta pública de rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

Título do tema: rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica

Tecnologias: rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida

Indicações: tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do rituximabe associado à quimioterapia

com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica no SUS. Os membros da Conitec consideraram a tecnologia eficaz, segura e custo-efetiva.

Apresentação: Técnicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS).

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação do contexto da demanda, por um técnico do INCA, incluindo um resumo das evidências clínicas e econômicas que justificaram a recomendação preliminar favorável da Conitec à incorporação da tecnologia. A associação de rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) apresentou redução de 41% no risco de óbito ou progressão da doença quando comparado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida (FC). O custo incremental foi de R\$ 14.449,29 em relação ao comparador, com uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$ 28.564,07/QALY e impacto orçamentário de 11,8 milhões no primeiro ano a 26 milhões em cinco anos. Quanto às contribuições de consulta pública, foram recebidas um total de 14, sendo 10 pelo formulário técnico-científico e 04 pelo formulário de experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas foram concordantes com a recomendação preliminar de incorporação ao SUS. Sobre o perfil dos participantes, 60% foram do sexo feminino, 80% declaram raça/cor branca, 50% da região sudeste e a faixa etária com maior participação (80%) foi entre 25 a 39 anos de idade. Foram recebidos quatro anexos avaliados pelos pareceristas, sendo dois ofícios da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), um ofício da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) e uma nota da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Trechos das argumentações favoráveis recebidas nas contribuições foram apresentados ao Comitê. Todas as contribuições de experiência ou opinião também foram concordantes com a recomendação preliminar de incorporação ao SUS. Sobre o perfil dos participantes, 100% foram do sexo masculino, 75% declaram raça/cor branca, 50% da região centro-oeste e a faixa etária com maior participação (75%) foi entre 25 a 39 anos de idade. Alguns comentários também foram apresentados ao Comitê e foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec. Como relatos de experiência com a tecnologia, foram citados efeitos positivos: boa resposta a quimioterapia e remissão completa, como efeito negativo foram citados: falta do medicamento na rede e alto custo de aquisição. Os membros do Comitê não se manifestaram sobre a apresentação e não foram apresentados questionamentos acerca da matéria. A presidente do Comitê recapitulou as principais considerações sobre a recomendação preliminar: de acordo com o relatório de recomendação o uso de FCR reduz o risco de óbito dos pacientes em tratamento de primeira linha para LLC, aumenta a sobrevida livre de progressão, perfil de segurança semelhante ao perfil da quimioterapia com FC apenas, ICER e impacto orçamentário favoráveis à recomendação de incorporação de rituximabe para a recomendação. A representante do Conselho Nacional de Saúde fez uma intervenção comentando sobre a importância da divulgação das propostas de incorporação em consultas públicas, no entanto, demonstrou preocupação com o reduzido número de participações de experiência ou opinião. A presidente esclareceu sobre a participação de um paciente, com relato de experiência na reunião inicial da matéria. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 120ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica, conforme modelo da Assistência Oncológica no SUS. Foi assinado o registro de deliberação nº 835/2023.

Apreciação inicial do daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratária que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Título do tema: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)

Tecnologia: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona

Indicação: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam apenas uma linha prévia de terapia.

Solicitação: Incorporação

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) da Universidade Federal do Paraná

ATA: A reunião iniciou-se com a apresentação pelos colaboradores do NATS sobre o tema, foi apresentado um contexto da demanda, da doença, foi explicado a condição clínica, aspectos epidemiológicos e tratamento da doença Mieloma Múltiplo (MM). Informado que em 2022 a Conitec avaliou a proposta de incorporação do Daratumumabe em monoterapia associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado e refratário, que na época os membros da Conitec votaram pela não incorporação do daratumumabe devido a questões econômicas e de impacto orçamentário, esclareceram que nessa nova demanda é solicitado a avaliação de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado que receberam pelo menos uma terapia prévia. Após, foi apresentado a síntese das evidências e explicado os desfechos clínicos desejados para a tecnologia. Apresentado a avaliação econômica realizada pelo demandante e a avaliação econômica realizada pelos colaboradores do NATS, o qual propôs três cenários alternativos: cenário 1) custo de daratumumabe seguindo o programa sugerido pelo demandante (ofertar gratuitamente um total de 24 frascos; para os demais utilizou-se o valor de R\$ 4.785,41 por frasco); cenário 2) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando o menor valor de compras identificado no Banco de Preços em Saúde (BPS; R\$ 5.226,48 reais por frasco; menor preço identificado nos últimos 18 meses, data da busca 18 de maio de 2023, compras administrativas); e cenário 3) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando

o preço CMED PMVG 0% (R\$ 6.120,24 por frasco; mês de referência maio de 2023). Apresentado a razão de custo efetividade incremental (RCEI) a qual pode variar de R\$ 272 mil reais a R\$ 416 mil reais a depender do cenário avaliado. Para a análise do impacto orçamentário foi demonstrado o impacto realizado pelo demandante e a análise realizada pelos colaboradores do NATS conforme os cenários sugeridos, nesses cenários a incorporação de daratumumabe pode apresentar um impacto de R\$ 27 milhões de reais a R\$ 63 milhões de reais no primeiro ano de incorporação e um acumulado em cinco anos que pode variar de R\$ 443 milhões de reais à R\$ 836 milhões de reais a depender do cenário avaliado. Após foi apresentado as recomendações de outras agências de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), e PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) indicam o uso de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para pacientes adultos com MMRR (Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário), que tiveram pelo menos um tratamento prévio. Após apresentação dos colaboradores do NATS, colaboradora do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) apresentou o MHT (Monitoramento de Horizonte Tecnológico), a busca realizada e relatou que a população utilizada foi pacientes adultos com MMRR que receberam pelo menos uma terapia prévia, relatado que na busca foram identificadas 12 tecnologias para o tratamento de MM com diferentes mecanismos de ação e via de administração, destas, três apresentam registro aprovado na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e seis apresentam registro em outras agências de ATS. Após, foi apresentado a perspectiva do paciente, a filha de uma paciente relatou que a mãe convive a 5 anos com a doença, que todo o tratamento realizado foi pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no HEMORIO (Hemocentro do Rio de Janeiro), informou que atualmente a mãe está aguardando transplante, relatou que já utilizou bortezomibe por um tempo, em média dois anos, associado a dexametasona e ciclofosfamida, mas que antes já tinha realizado outras combinações (ciclofosfamida, talidomida, dexametasona) e que desde 2022 os tratamentos disponíveis no SUS se tornaram ineficazes. Em 2023 teve uma piora do quadro, com internações recorrentes e na última internação conseguiu o daratumumabe por via judicial o qual está sendo combinado com dexametasona. Relatou que a princípio a solicitação médica é que associasse a lenalidomida, entretanto, informou que a lenalidomida foi conseguido por via judicial apenas nesse mês. A paciente relatou que se sente muito bem desde que começou a utilizar o daratumumabe há três meses, que melhorou a qualidade de vida. Colaboradora do DGTIS perguntou a paciente o que mudou no tratamento com a utilização do bortezomibe para o daratumumabe em termos de melhora de sintomas e eventos adversos? Paciente relatou que o melhor benefício foi o controle da doença e dos sintomas e que não apresentou eventos adversos, filha relatou que estava acreditando que iria perder a mãe e que o uso do daratumumabe melhorou instantaneamente a mãe, sentiu mais esperança ao uso de daratumumabe porque observou melhora imediata. Representante do CNS (Conselho Nacional de Saúde) questionou sobre a espera de 6 meses para o medicamento e questionou que se o medicamento estivesse no SUS qual o ganho em termos de qualidade

de vida. Filha relatou que com certeza a mãe não teria apresentado piora no quadro clínico e não teria passado pela quantidade de internações que teve durante esse, teria se mantido estável sem necessidade de internação. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) questionou se há uma previsão do uso de daratumumabe. Paciente relatou que inicialmente o laudo médico para solicitar o medicamento por via judicial foi de 6 meses completos, o kit completo (lenalidomida e daratumumabe), mas como a lenilodomida conseguiu só agora não sabe se interfere nesse prazo. Mas que a princípio foi para seis meses e após a paciente passará pela reavaliação do médico. Especialista presente na reunião enfatizou que o MM é uma doença incurável, que inevitavelmente o paciente vai progredir, que a ausência de opções terapêuticas subsequentes limita o tratamento e a possibilidade de prolongamento da sobrevida dos pacientes. Relatou que hoje se o paciente fez uso de bortezomibe em primeira linha, que é disponível no SUS, basicamente não há outras opções terapêuticas eficazes para oferecer aos pacientes e nesse sentido outras opções de tratamento como o daratumumabe é fundamental para garantir a sobrevida dos pacientes, principalmente quando se fala de drogas que levam a ganho de sobrevida global, relatou que cada vez mais há o diagnóstico de Mieloma Múltiplo em pacientes jovens e que, portanto apresentaria uma expectativa de vida cada vez maior, que o acréscimo de linhas terapêuticas ajudaria a manter os pacientes vivos por mais tempo. Relatou que o daratumumabe é um medicamento de uma classe que não tem aprovado no SUS, que é uma classe extremamente eficaz de tratamento com evidência de eficácia tanto nos pacientes em segunda linha, como em primeira linha de tratamento. Destaca que a indicação que está sendo pleiteada é para a primeira recidiva, que é o cenário onde se observa o melhor benefício do daratumumabe entre os pacientes recidivados e refratários, explicou sobre os estudos clínicos apresentados que comprovam que os pacientes tratados na primeira recidiva foi os que apresentaram maior benefício em relação aos pacientes que foram tratados com daratumumabe na segunda ou terceira linha, apresentando uma maior redução no grupo de morte dos pacientes. Representante da SECTICS perguntou ao especialista que no SUS a primeira linha é bortezomibe e dexametasona, especialista explicou que há uma variação que pode ser utilizada em primeira linha, mas que bortezomibe é utilizado frequentemente combinado a talidomida e dexametasona ou com dexametasona e ciclofosfamida e que em primeira linha é preferência usar a combinação de três drogas. Representante da SECTICS questionou se os pacientes recidivados ou refratários nessa primeira linha fariam de novo o uso de bortezomibe + dexametasona + daratumumabe. Especialista esclareceu que sim, explicou que os pacientes que fazem bortezomibe em primeira linha não fazem o uso de bortezomibe até o momento da recidiva ou progressão, os pacientes que são elegíveis ao transplante fazem seis ou quatro ciclos de bortezomibe com dexametasona e talidomida ou ciclofosfamida, depois fazem o transplante e que, geralmente os pacientes ficam livre de tratamento, os pacientes recidivam após um período de tempo que pode variar de um ano para mais, de maneira que na recidiva a maioria dos pacientes não foi exposto ao bortezomibe por um período de tempo razoavelmente grande, tanto que no estudo apresentado, a uma sub análise em pacientes com exposição previa ao bortezomibe e que mesmo nesses

pacientes foi demonstrado uma redução do risco de progressão da doença. Representante da SECTICS perguntou sobre os refratários, os pacientes refratários a primeira linha com bortezumibe, está correto ele continuar com bortezumibe + daratumumabe. Especialista concordou que o refratário é uma situação particular, relatou que existe outras drogas que não são disponíveis no SUS que poderia combinar com daratumumabe para o paciente refratário a bortezumibe na primeira linha, mas no próprio estudo apresentado, 30% dos pacientes eram refratários a linha anterior e a sub análise desse grupo também mostrou benefício da combinação daratumumabe + bortezumibe + dexametasona em termos da redução do risco de progressão, assim por mais que se houvesse um conjunto maior de drogas disponíveis o dado do estudo é que mesmo pacientes refratários apresentam benefício com a combinação daratumumabe + bortezumibe + dexametasona. Representante da SECTICS explicou ao especialista que houve uma análise prévia na outra reunião sobre o carfilzomibe e solicitou ao especialista que ele fizesse um comentário geral sobre essas combinações que são feitas para haver uma compreensão de como é para o prescritor, se há um conjunto preferencial nessa segunda linha de tratamento se há uma preferência entre esse arsenal terapêutico e as tecnologias. Especialista esclareceu que o tratamento do MM é uma neoplasia incurável e que o tratamento é para aumentar a sobrevida global do paciente, mas que o paciente nunca vai chegar num ponto que ficará sem tratamento, sendo assim deve se contar com várias classes de medicamentos para compor esquemas que possam vir a construir linhas subsequentes de tratamento criando respostas em cima de linhas anteriores, em que o paciente foi resistente ou até sensível mas que perdeu resposta, que há algumas classes de medicamentos, os inibidores de proteassomas, onde se tem o bortezumibe e o carfilzomibe que é uma segunda geração, tem os imunomoduladores, como a talidomida em primeira geração e a leniladomida em segunda geração, tem os anticorpos monoclonais CD38 como daratumumabe e o ixequizumabe, além de agentes quimioterápicos convencionais como a ciclofosfamida, que é usada cada vez menos diante da eficácia das drogas novas e da toxicidade dessas drogas mais antigas. Considerando o cenário atual do SUS, onde bortezumibe está aprovada na primeira linha, este é um inibidor de proteassoma, quando o paciente evolui para a segunda linha deve-se usar uma esquema que tenha uma classe que o paciente não foi exposto que seria o daratumumabe ou um membro mais novo da classe o qual ele já foi exposto, carfilzomibe seria uma opção, relatou que não há estudos que compare essas duas tecnologias no tratamento de pacientes que já foram expostos a bortezumibe em primeira linha, relatou que como especialista quanto mais opções de tratamento disponíveis melhor para o paciente, porque o paciente vai precisar da terceira, quarta, quinta linha e assim por diante, salientou que não há dados para favorecer um em comparação ao outro para a segunda linha. Representante da Anvisa perguntou se daria para tirar a conclusão de sobrevida global tendo um cenário de sucessivas alterações de linha, relatou que uma das agências de ATS incorporou com a condicionante de ter sobrevida global. Especialista ressaltou que quando se fala de ganho de sobrevida global, se fala do ganho em relação ao tempo medido a partir daquela linha que o paciente está iniciando. Os dados existentes têm um número variável de primeiras linhas, de linhas

anteriores, todos os pacientes dos estudos tiveram um ganho de sobrevida global em relação aos pacientes que fizeram o braço comparador que era apenas bortezomibe + dexametasona, independente do uso de linhas anteriores todos os pacientes que fizeram uso de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresentaram ganho de sobrevida global em relação a quem fez bortezomibe + dexametasona. Só que quem recebeu apenas uma linha de tratamento apresenta dados de sobrevida global melhores. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) relatou que seria interessante trazer as duas demandas analisadas para Mieloma Múltiplo, que essas avaliações devem ser feitas uma analisando a outra para que haja uma coesão e coerência nas análises, são desfechos e evidências muitos semelhantes e questionou ao colaborador do NATS sobre os cenários propostos, questionou que em um deles havia uma proposta de que as primeiras doses seriam doadas e questionou se foi uma proposta do demandante considerando que a Associação Brasileira de Hematologia que submeteu a demanda ou se a indústria já entrou com uma pré-proposta. Colaborador do NATS respondeu que sim. Representante da SAES ainda relatou que isso tem ficado menos comum, e ressaltou que esses modelos não são trabalhados no SUS, salientou que essa metodologia é muito difícil de viabilizar e implementar no SUS, considerando que é uma terapia antineoplásica em que a posologia é por peso do paciente, é difícil discutir o modelo de acesso centralizado, considerando devido as questões de posologia, incorrer riscos de desperdícios ou de falta, desabastecimento, caso adote um modelo centralizado, é uma situação complexa e o cenário piora quando as empresas chegam com essas propostas de doação de frascos, sugeriu que as empresas façam as propostas em que já se faz uma redução cabível de preço correspondente a essas propostas de doação ou doses fragmentadas gratuitas, para que se cheguem a modelos mais viáveis considerando o sistema SUS, pois da forma colocada, fica inexecutável gerenciar esse tipo de proposta e salientou que o segundo e terceiro cenário apresentado pelo NATS são mais realistas e não por acaso são os mais oneroso ao sistema. Perguntou ao colaborador do NATS como o market-share foi trabalhado, se foi de 100% desde o início. Colaborador do NATS explicou que o market-share foi similar ao do demandante e que foi o mesmo do relatório da demanda de 2022, primeiro ano 15% chegando ao 5 ano com 35%. Representante da SAES recordou da discussão que houve para carfilzomibe, se está propondo uma nova linha de tratamento para pacientes refratários e recidivados esses cenários parecem estar subestimados já que vai ser uma linha que vai pegar todos esses pacientes, e sugeriu que essa proposta seja incluída no relatório. Representante do CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) concordou com o que foi exposto pelo representante da SAES sobre a doação dos frascos, relatou que é impraticável no SUS e sugeriu colocar esse valor em desconto de preço. Questionou ao colaborador do NATS sobre os custos calculados para a avaliação econômica, ressaltou que o daratumumabe foi calculado com um preço x posologia x número de ciclos, porque não se usou a mesma lógica para a segunda linha, porque o preço da tabela do SUS não é uma tabela que financia é uma tabela de referência, sugeriu considerar o custo dos medicamentos bortezomibe + dexametasona na análise, usar o mesmo método para determinar o valor e não o valor da APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais), talvez teria uma relação de custo

efetividade incremental mais favorável. Colaborador do NATS esclareceu que além do programa de acesso o demandante propôs um preço inferior ao CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e que em relação ao valor APAC esse cenário de cálculo do custo dos medicamentos foi trabalhado e foi observado que os valores são semelhantes independente do custo calculado. Representante do CONASS ainda questionou sobre o preço menor em relação ao PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) que em todos os casos que acontecem poderia iniciar um diálogo com a CMED para esse valor virar o PMVG pois o que se propõe é o que será incorporado automaticamente, assim não haveria mais problema com o cumprimento do que foi proposto pelo demandante, seria uma articulação para considerar esses valores., e perguntou se os colaboradores do NATS tem esses valores fáceis para mostrar, colaborador do NATS apresentou os dados solicitados e ressaltou que a RCEI foi de R\$ 270 mil AVAQ (Anos de vida ajustados a qualidade) considerando um horizonte temporal lifetime. Representante do CONASS solicitou que nos próximos relatórios tragam essas informações juntas e em forma de tabela para facilitar a comparação dos dados. Representante da SECTICS relatou que essa proposta de doação de frasco não é viável principalmente considerando a oncologia, então como apreciação inicial colocou que a empresa do daratumumabe apresente de forma clara qual o desconto que vai ofertar para os centros oncológicos no SUS, e ressaltou a importância da clareza dessas informações para as decisões do plenário. Representante da SAES comentou sobre considerar o preço do medicamento e não o preço do procedimento e orientou sempre olhar valores no BPS (Banco de Preços em Saúde) e em outras bases de dados governamentais, porque a avaliação da Conitec é na perspectiva do SUS, e que municípios e Estados complementam o sistema. Após as discussões foi aberta para votação. Representante da SAES salientou que é na linha do que foi recomendado para Carfilzomibe, reconheceu a necessidade em saúde não atendida, reconheceu que é necessário alternativas terapêuticas, reconheceu que as evidências científicas são de uma qualidade razoável, apresentou uma magnitude importante nos principais desfechos primários como sobrevida livre de progressão e sobrevida global, mas entende que é altamente dispendioso, que a RCEI é alta e desfavorável considerando os limiares que a Conitec tem adotado e que há uma perspectiva de redução de preço por parte dos fabricantes. E ressaltou que se oportuno avaliar o retorno de consulta pública do Carfilzomibe juntamente com o retorno de daratumumabe para manter os parâmetros nas discussões. Representante da SECTICS ressaltou que essa é a proposta, de trazer as duas demandas juntas no retorno de consulta pública, ressaltou que é necessário que tenha clareza qual o preço de fato que será proposto pela empresa. Colaboradora do DGTIS comentou sobre essas questões de descontos, que sempre é orientado para que seja calculado sem essa doação proposta, outro ponto discutido foi sobre a desoneração de impostos, relatou que cada vez mais é recebido propostas considerando a desoneração de impostos sendo que o produto não faz jus a essa desoneração, salientou que não considera essa desoneração e que para os cálculos eles é incidido e que quando a empresa sinaliza em relação a importação direta, que há essa possibilidade, quando a compra é centralizada teria a exoneração total dos impostos, no entanto, quando essa compra não é centralizada isso fica um pouco prejudicado, o ideal é que

apresente os dois cálculos tanto com a desoneração como a inclusão dos imposto porque após a incorporação não há garantias que haverá a desoneração de impostos. Representante do CNS relatou que se jogar tudo no preço em desconto, inviabiliza o produto para outros países do mundo, por isso as empresas tem muita dificuldade e sugeriu que precisaria criar uma forma, assim como o NICE, de não ter preço transparente, salientou que se conseguisse não ter o preço transparente conseguiria uma economia para o SUS em torno de 25%, porque o problema de jogar o preço transparente é que esse preço passa a ser referência no mundo, inclusive para os Estados Unidos, onde as empresas tem 40% de seu mercado, NICE já entendeu isso e acredita que seja hora do Brasil começar a pensar nessa questão de não se ter o preço transparente, que o preço pode ser discutido mas não publicado nas decisões, acredita que seria uma forma de trazer economia para o SUS e que seria extremamente positivo para o Brasil e para o tratamento das pessoas. Representante da SECTICS entende o pensamento colocado pelo representante da CNS, mas, que pensando no caso da oncologia não consegue ver como traria esses descontos se os preços tiverem ocultos, pensando na lógica da compra descentralizada, os Estados têm que ter um parâmetro, porque as vezes pode gerar uma isonomia de oferta em acordo com o serviço, e relatou que não consegue visualizar essa questão aqui para o Brasil. Por fim, representante da SECTICS encaminhou a demanda para consulta pública como desfavorável a incorporação, e representante do CNS votou como favorável alegando que é em defesa da vida e a qualidade de vida dos pacientes. Representante do Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) ressaltou sobre o debate de preço do representante da CNS e da SECTICS, relatou que esse é um debate que já se tem há algum tempo, e que deve ter o cuidado para isso não prejudicar a análise, considerando que há um limiar estabelecido, para embasar a decisão dos membros da Conitec e ressaltou que todas as instituições representadas são em defesa da vida e que deve haver um cuidado racional com os critérios de ATS, que é necessário para o sistema. Representante do CNS relatou que tinha entendido pela sociedade civil sobre a discussão do limiar, que o limiar não seria o critério, não significaria que uma doença rara com um valor acima de R\$ 120 mil não teria uma cobertura, mas na prática, o que se vê é que o teto do limiar está sendo o critério, que é necessário avançar nas discussões de precificação dos medicamentos, que sempre discute as evidências, a ATS, mas que sempre para em questões de precificação, relatou que é urgente e necessário para o País avançar nas discussões de mecanismos de precificação e negociações, principalmente oncologia, em que as compras são descentralizadas, para benefício da população. Representante do Conasems ressaltou que os questionamentos da representante do CNS são totalmente coerentes e ressaltou que na perspectiva do usuário há perda de todas as formas e que na perspectiva da gestão é necessário olhar para a viabilização do acesso para o sistema e sim dá acesso aos usuários, porque as vezes o que é discutido e implementado pela Conitec não é aplicado na ponta, deixando de ser custo-efetivo, salientou que essa discussão não é dos membros do Plenário da Conitec, é de departamentos internos do Ministério e que é necessário racionalizar a decisão. Representante da SECTICS esclareceu que o parâmetro do limiar de custo efetividade é um dos parâmetros utilizados na avaliação, e que é relevante

principalmente no preço para a compra descentralizada, que o limiar serve para fazer comparações entre os medicamentos, que mostra um parâmetro de eficiência quando se compara duas tecnologias que estão sendo avaliadas simultaneamente para a mesma doença.

Recomendação final: Os membros do plenário, presentes na 120ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação de Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Apreciação inicial do pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento.

Tecnologia: Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia)

Indicação: Tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento.

Solicitação: Incorporação

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). A demanda é originária do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de pulmão, definida na reunião de escopo dessa DDT.

Apresentação: Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS.

Perspectiva do paciente: Para o início da apresentação deste tema, representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde (MS) informou que fora aberta a chamada pública número 16 de 2023 em maio desse ano, para a qual se inscreveram 6 pacientes. Em seguida cuidadora do paciente falou que ele sofreu em 2019 vários acidentes vasculares cerebrais cujo tratamento culminou com o diagnóstico de câncer de pulmão em estágio 4 com metástases ósseas. Após o diagnóstico se iniciou o tratamento com quimioterapia, à qual, em momento posterior, se adicionou pembrolizumabe. Explicou que foram realizados seis ciclos de quimioterapia, depois dos quais manteve-se o tratamento com o pembrolizumabe isolado, que é utilizado até o presente. O paciente comentou que os efeitos colaterais do tratamento com pembrolizumabe são mínimos, e que a infusão do medicamento é rápida e ocorre a cada 21 dias. Ao ser questionada sobre o tempo de utilização do tratamento associado, a cuidadora respondeu que foram seis ciclos de quimioterapia, enquanto se fazia a pesquisa de presença do ligante de morte programada tipo 1 (PDL-1), que, a depender do resultado, mudaria a conduta terapêutica. Disse que o exame foi realizado em São Paulo e que o resultado foi de positividade para o ligante, presente em alta densidade. A partir desse resultado instituiu-se tratamento com pembrolizumabe. Disse também ao

ser questionada por outro representante do DGITIS que a resposta ao tratamento com pembrolizumabe foi completa com remissão total de metástase ósseas. O paciente afirmou que mantém as atividades esportivas diárias, o que não conseguia fazer quando recebia quimioterapia. Sem mais encerrou-se a participação.

ATA: Como resultado da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento de câncer de pulmão foi pleiteada a avaliação de cinco tecnologias, entre elas o pembrolizumabe, um inibidor do ligante de morte programada tipo 1, que quando expresso nos tumores de pulmão inibe ação do sistema imunológico. Iniciou-se a apreciação do tema pela apresentação de colaboradora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc) sobre aspectos relacionados à eficácia e segurança de tratamentos com pembrolizumabe, associado ou não à quimioterapia, em comparação à quimioterapia, atualmente tratamento de primeira linha no Sistema Único de Saúde (SUS). Apresentou também estudos sobre aspectos econômicos relacionados à utilização do pembrolizumabe como estudo de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Sobre as evidências de eficácia e segurança concluiu que tratamentos com pembrolizumabe isolado foram associados a um menor risco de morte e de progressão da doença em pacientes expressão de PDL-1 de 1% a mais de 50%, de forma que para o subgrupo com expressão maior que 50% as magnitudes desses efeitos foram maiores. Explicou que, em relação à associação, os resultados de eficácia variaram a depender do subgrupo de pacientes avaliado, mas de maneira geral favorecem a associação com pembrolizumabe. Em relação à qualidade de vida e à incidência de eventos adversos concluiu-se que o uso de pembrolizumabe isolado, mas não o associado, foi associado a uma melhora nesses desfechos em comparação à quimioterapia. A certeza associada a essas evidências foi considerada, em sua maioria, baixa. Em relação ao estudo de custo-efetividade, tratamentos com pembrolizumabe por 20 anos foram associados a uma maior efetividade e custos incrementais, perfazendo relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) de R\$ 1.426.264,47 para o tratamento com pembrolizumabe isolado e de R\$ 17.012.563,70 para o tratamento associado. Em análise de subgrupo da população com densidade de PDL-1 maior que 50%, identificou-se RCEI de R\$ 1.530.800,93. Sobre a projeção de impacto orçamentário considerou-se elegível a receber o tratamento com pembrolizumabe, todos os adultos com câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático sem tratamento prévio. O impacto orçamentário projetado para cinco anos foi de cerca de R\$ 7 bilhões no caso da incorporação do pembrolizumabe isolado e de R\$ 13 bilhões no caso da associação. Caso ambos os tratamentos, isolado e em associação, fossem incorporados esse valor seria de cerca de R\$ 16 bilhões. Após disso, falou ao Comitê um oncologista clínico, especialista no tema, associado ao Haoc. Disse que os efeitos de tratamentos com pembrolizumabe isolado são de grande magnitude, destacando um maior benefício em indivíduos com PDL-1 maior que 50%. Adicionou que para esses pacientes não se institui mais quimioterapia, mas sim pembrolizumabe isolado, tanto em função da eficácia quanto da melhora da qualidade de vida. Em seguida representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) perguntou sobre a prevalência de pacientes com PDL-1. O oncologista respondeu que seria de 17% em relação à população com câncer de pulmão de células não pequenas

avanzado. A representante da SECTICS perguntou sobre o tempo de utilização do pembrolizumabe, se seria utilizado até a progressão da doença. Sobre isso o especialista respondeu que não há uma resposta conclusiva, mas que o tempo máximo tem sido de dois anos. A representante questionou também a colaboradora do Haoc sobre o tempo que os pacientes, na análise de impacto orçamentário, permaneciam em tratamento. Sobre isso respondeu a colaboradora que se utilizou a sobrevida livre de progressão para definir esse parâmetro. A representante da SECTICS perguntou aos especialistas como é feito o exame para a detecção do PDL-1. Outro especialista do Haoc pediu a palavra para sugerir que se abatesse na população elegível aqueles 25% dos pacientes com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que não seriam elegíveis ao tratamento com pembrolizumabe. Em seguida, representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) perguntou ao especialista como se daria na prática clínica a investigação de biomarcadores para o câncer de pulmão, ressaltando que o ajuste no impacto orçamentário seria importante. A esse respeito o especialista disse que na clínica se pesquisa um painel de biomarcadores antes de se instituir o tratamento. Colaboradora do Haoc afirmou que faria o ajuste na análise. Representante da SAES comentou que o pembrolizumabe foi uma escolha ajustada, dado que outros medicamentos da mesma classe foram considerados piores pelos especialistas. Continuou dizendo que o tratamento com pembrolizumabe é eficaz, mas que as RCEIs e o impacto orçamentário são muito desfavoráveis. Em seguida representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) disse que a RCEI, nesta análise é fundamental, sinalizando que se priorizem tratamentos que melhorem a eficiência do SUS. Representante da SAES comentou que a empresa fabricante do medicamento poderia fazer proposta de preço compatível com a capacidade do SUS. Disse que outros países, por meio de agências de avaliação de tecnologias em saúde, realizaram acordos comerciais para a aquisição do medicamento. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) concordou com a necessidade de negociação com a empresa, ressaltando que as empresas devem ter compromisso social. Disse também que se deve pensar sobre dispositivo legal que garanta que o preço pactuado na Conitec seja mantido nas compras governamentais. Representante da SECTICS pediu ao Haoc que fizesse as correções na análise e impacto orçamentário. Sem mais finalizou-se a reunião.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 120ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por maioria simples, com voto favorável do CNS, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe por considerar as razões de custo-efetividade desfavoráveis ao SUS.

NOME	INSTITUIÇÃO
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 Bernarde	CONASS
Irineu Francisco Delfino Silva	AMB
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eudes Barroso Vieira	SAPS/MS
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Rachel Riera	NATS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS