



## Ata da 15ª Reunião Extraordinária da Conitec

### Comitê de Medicamentos

**19 de setembro de 2023**

#### **Membros do Plenário**

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

**Ausentes:** ANS, SESAI/MS, SVSA/MS e SAPS/MS.

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.

#### **Apreciação inicial do inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário.**

**Título do tema:** Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário.

**Tecnologia:** Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via subcutânea.

**Indicação:** Profilaxia de crises de AEH tipo I e II.

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** Apresentado por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde Hospital de Clínicas de Porto Alegre e por técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, especialista clínica e paciente com AEH.

**ATA:** A reunião teve início com a apresentação do NATS, responsável pela elaboração do relatório de recomendação. Durante a apresentação, o NATS fez uma introdução abrangente sobre a demanda em questão, as características clínicas do AEH, as opções de tratamento disponíveis – especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS) – e sobre a tecnologia em avaliação. Na sequência, o NATS apresentou as perguntas de pesquisa formuladas para a síntese de evidência: (1) O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com contraindicação ao danazol, gestantes, lactantes, para redução do número de crises, qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?; (2) O inibidor de C1 esterase via subcutânea é uma alternativa na profilaxia de crises de angioedema hereditário em pacientes com 8 anos ou mais, com eventos adversos graves ao danazol ou com 4 ou mais crises por ano, mesmo com uso do danazol para redução



do número de crises, qualidade de vida, mortalidade, eventos adversos?. O grupo elaborador identificou um total de 3 publicações de 2 ensaios clínicos randomizados, 5 publicações referentes a estudos de extensão desses ensaios clínicos randomizados e 7 relatos de casos elegíveis. Essas fontes de evidência indicaram que a intervenção demonstrou eficácia na redução do número mensal de crises e na diminuição das crises graves, sem um aumento significativo nas taxas de eventos adversos quando comparado ao uso de placebo. Entretanto, vale ressaltar que nos ensaios clínicos randomizados, os desfechos foram apresentados de forma agregada, sem uma análise separada dos subgrupos de interesse. Portanto, não se pode afirmar que os benefícios observados nos subgrupos são de magnitude semelhante aos observados na amostra global. Nas análises dos estudos de extensão, foi observado que os benefícios e a segurança da intervenção foram mantidos a longo prazo, inclusive em populações de interesse, como crianças, gestantes e idosos. Os relatos de caso também indicaram uma redução no número de crises nos subgrupos de interesse. Diante das limitações apresentadas, a confiança na evidência obtida foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados. Em relação à avaliação econômica, que utilizou o tratamento padrão como comparador, obteve-se uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 38.675.187,90/QALY e R\$ 423.937,99 por crise evitada. Na análise de sensibilidade probabilística, em todas as simulações realizadas, a profilaxia com inibidor de C1 esterase foi mais eficaz, porém mais dispendiosa do que o tratamento convencional (observação). Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que teve o maior impacto sobre o resultado no cenário-base foi o número de frascos necessários para a profilaxia, variando de R\$ 19 milhões a R\$ 58 milhões por QALY. Para a análise de impacto orçamentário, foi definida uma população de interesse que variou de 421 a 397 pacientes durante os cinco anos do horizonte temporal. Esses números foram obtidos utilizando a técnica de demanda aferida, complementada com dados da literatura. O impacto orçamentário acumulado ao longo de 5 anos totalizou R\$ 3.587.037.869,36, no cenário principal de avaliação. Em uma abordagem alternativa, na qual se realizou uma média ponderada dos custos da tecnologia, considerando diferentes pesos e, conseqüentemente, o uso variado de frascos, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 3.732.667.287,25. Adicionalmente, um cenário que levou em conta uma participação de mercado inicial de 50% e um aumento para 90% no quinto ano revelou um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 2.520.212.692,50. No que diz respeito às recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde, foram identificadas recomendações emitidas pelo CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Canadá), bem como diretrizes norte-americanas e europeias relacionadas ao uso da tecnologia em avaliação para a profilaxia em longo prazo em pacientes com AEH. Em seguida, a consultora técnica do DGITS apresentou o Monitoramento



de Horizonte Tecnológico (MHT) e informou que foram identificadas sete tecnologias, das quais apenas uma atendeu integralmente às necessidades das populações-alvo: o garadacimabe. Outras seis tecnologias atenderam parcialmente: berotrastalte, donidalorsen, lanadelumabe, STAR-0215, NTLA-2002 e BMN-331. O berotrastalte (FDA e EMA) e o lanadelumabe (Anvisa, EMA e FDA) foram registradas e atendem integral ou parcialmente ao critério de idade, mas apresentam restrição a gestantes e lactantes. Na sequência, a reunião deu continuidade com a participação de uma paciente de João Pessoa (PB), representando a perspectiva dos pacientes. A representante compartilhou sua experiência pessoal com o AEH, descrevendo a ocorrência de crises, com manifestações predominantemente de edema de glote e edema de alças intestinais. Além disso, a paciente expressou as dificuldades encontradas durante seus atendimentos médicos, devido à falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o AEH. Ela também compartilhou como sua condição de saúde impôs restrições significativas em sua vida cotidiana, descrevendo isso como "viver em uma bolha". A paciente compartilhou que encontrou tratamento adequado apenas em São Paulo. Sua experiência com o inibidor de C1 esterase ocorreu em 2015, quando o utilizou como parte da profilaxia de curto prazo antes de uma cirurgia. A paciente relatou redução nas crises e sintomas, incluindo uma melhora significativa na dor. Além disso, ela enfatizou que o uso do medicamento também diminuiu sua ansiedade em relação ao temor de desenvolver crises. Atualmente, a paciente está utilizando ácido tranexâmico, mas enfrenta dificuldades devido ao custo do medicamento. Ela também mencionou que usou icatibanto para a profilaxia de curto prazo antes de cirurgias. Em resposta à pergunta da técnica do DGITS sobre o uso de outros medicamentos para a prevenção de crises, a paciente relatou que já utilizou danazol e ácido épsilon-aminocapróico, mas esses medicamentos não produziram os efeitos desejados. Quando questionada se precisa viajar até São Paulo para realizar algum procedimento, a paciente confirmou que sim e mencionou que conta com o apoio do governo do estado da Paraíba para viabilizar essa viagem. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) questionou a paciente sobre o número de crises que ela experimentou durante o uso do danazol e se houve alguma redução quando ela passou a usar o inibidor de C1 esterase. A paciente respondeu que não consegue precisar o número exato de crises, mas destacou que são frequentes, chegando a ocorrer até 34 crises por ano. Ela também esclareceu que nunca utilizou o inibidor de C1 esterase como parte de uma profilaxia de longo prazo. A especialista clínica presente na reunião aproveitou o momento para esclarecer a diferença entre a profilaxia de curto e longo prazo para o AEH. Além disso, a especialista destacou que o ácido tranexâmico permaneceu em diretrizes clínicas brasileiras para AEH, pois é muitas vezes a única opção disponível para os pacientes. Entretanto, a especialista informou que o ácido tranexâmico foi retirado de diretrizes internacionais devido à



sua eficácia limitada. Finalizada a participação da paciente, a especialista clínica iniciou uma apresentação abordando a gravidade do AEH, especialmente quando as crises se manifestam como edema de glote. Durante sua apresentação, também forneceu detalhes adicionais sobre as opções de tratamento disponíveis para o AEH. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) fez uma pergunta à especialista, indagando se há alguma razão para acreditar que os pacientes que não responderam ao danazol podem não responder à tecnologia que está em avaliação. A especialista esclareceu que, de acordo com estudos clínicos e dados de mundo real, a expectativa é que esses pacientes respondam ao inibidor de C1 esterase, enfatizando que o danazol não possui uma indicação aprovada para o tratamento do AEH. Além disso, ela acrescentou que o danazol apresenta entre seus efeitos colaterais o risco de desenvolvimento de tumores no fígado. O representante do Conass também compartilhou suas considerações sobre a certeza da evidência apresentada pelo NATS. Ele destacou que a certeza foi avaliada como moderada, devido à evidência indireta para os subgrupos de interesse. No entanto, o representante acredita que esses subgrupos podem ser candidatos a obter um maior benefício da intervenção, o que, na sua visão, justifica que a evidência não seja rebaixada. Além disso, o representante do Conass chamou a atenção para a questão da custo-efetividade desfavorável e o significativo impacto orçamentário. No entanto, ele ressaltou que uso de QALY pode não captar de forma adequada os benefícios da intervenção em questão. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) reforçou os argumentos apresentados pelo representante do Conass em relação ao uso do QALY nesta avaliação. Ele questionou se seria possível delimitar a população elegível para receber o tratamento com o inibidor de C1 esterase, pensando na sustentabilidade do SUS. Nesse contexto, ele indagou se existe um perfil de pacientes que apresentam um número maior de crises, e se esses pacientes necessariamente sofrem crises mais graves. Além disso, o representante da SAES questionou se seria viável considerar uma abordagem de profilaxia de curto prazo como alternativa. Por fim, ele solicitou ao NATS que fornecesse esclarecimentos adicionais sobre a composição da população incluída no cálculo do impacto orçamentário. Outra especialista clínica presente na reunião esclareceu que a profilaxia de curto prazo com o inibidor de C1 esterase é administrada por via endovenosa, de modo que o medicamento em avaliação não pode ser considerado para essa indicação. Além disso, ela destacou que, contrariando as diretrizes internacionais, ainda estamos considerando o danazol como uma opção de tratamento para o AEH, com a perspectiva de garantir a sustentabilidade do SUS. Na sequência, a colaboradora do NATS respondeu aos comentários do representante do Conass sobre a evidência indireta, explicando que a decisão de rebaixar a certeza da evidência nesse aspecto foi motivada pela incerteza sobre a segurança do medicamento, especialmente em relação às gestantes. O representante do Conass destacou que



sua observação se referia à eficácia do tratamento. A representante do NATS também esclareceu quais subgrupos foram incluídos na composição da população para o cálculo do impacto orçamentário. Em seguida, a especialista clínica respondeu às perguntas do representante da SAES. Ela informou que, até o momento, não existe um marcador que permita prever o número ou a gravidade das crises. Além disso, a especialista destacou que acredita que o número de pacientes elegíveis para receber o inibidor de C1 esterase deve ser menor do que o estabelecido pelo NATS. Isso se deve ao fato de que a maioria dos pacientes com AEH apresenta sintomas leves e ocasionais, que requerem apenas medicamentos para o tratamento das crises, não profilaxia. A especialista clínica estimou que o número de pacientes que podem precisar de profilaxia de longo prazo com o inibidor de C1 esterase deve ser de 120 a 200 pacientes. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) destacou que nenhum sistema público de saúde até o momento incorporou o medicamento em questão. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) ressaltou a relevância do peso utilizado no cálculo da dose do medicamento no estudo econômico, que foi fixado em 60kg. No entanto, ela observou que parte da população é composta por crianças, que necessitariam de doses menores, o que poderia impactar significativamente o cálculo do impacto orçamentário. Uma das especialistas clínicas acrescentou que a mortalidade decorrente do AEH ainda é alta e que as gestantes estão sujeitas a crises mais frequentes, enfatizando a necessidade de considerar esses fatores na avaliação. Outra questão destacada foi a disponibilidade do inibidor de C1 esterase na saúde suplementar. Por fim, a especialista clínica informou que a estimativa da associação de pacientes, utilizada pelo NATS, engloba pacientes com angioedema, independentemente do diagnóstico, ressaltando que isso poderia influenciar o número de pacientes incluídos na avaliação. A colaboradora do NATS, em resposta à representante da SECTICS, esclareceu que a variação de peso foi considerada na análise de sensibilidade apresentada e que essa variação não resultou em uma mudança significativa no impacto orçamentário. A representante da SECTICS perguntou, considerando um cenário de recursos financeiros limitados, se é preferível, do ponto de vista clínico, garantir tratamento para crises ou a profilaxia. A especialista clínica respondeu que são abordagens diferentes e que não é possível priorizar uma em relação à outra, já que ambas têm sua importância no manejo do AEH. Quando questionada sobre a disponibilidade do uso de plasma fresco congelado, a especialista explicou que essa não é uma opção terapêutica específica para o AEH. Ela também destacou que o plasma, além da proteína que os pacientes com AEH têm deficiência, contém substâncias que podem desencadear crises, potencialmente agravando os sintomas. Além disso, a especialista ressaltou as limitações na disponibilidade do plasma fresco congelado, que geralmente está disponível apenas em grandes centros de saúde.



O representante do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems) enfatizou a importância de considerar as barreiras organizacionais na rede de saúde no processo de implementação da tecnologia, caso ela seja incorporada. A especialista clínica acrescentou que países em desenvolvimento, como a Índia, incorporaram o inibidor de C1 em seus sistemas de saúde. Encaminhando o tema para deliberação, a representante da SECTICS fez um resumo da demanda, destacando que se trata de uma tecnologia eficaz. Ela também salientou que o uso do QALY pode não refletir com precisão o benefício da tecnologia, sugerindo que deve haver flexibilidade na interpretação dos resultados. No entanto, enfatizou que o impacto orçamentário é significativamente alto. Além disso, ela mencionou que é importante aguardar o resultado da consulta pública, que pode incluir uma proposta de preço por parte do fabricante do medicamento. Também destacou a importância de o NATS apresentar, na reunião de recomendação final, uma população-alvo que esteja mais próxima da realidade para o cálculo do impacto orçamentário. Diante dessas considerações, o comitê deliberou de forma unânime que a matéria seja disponibilizada em consulta pública, com uma recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS. Com exceção da especialista clínica, que declarou potenciais conflitos de interesse devido à sua participação em atividades promovidas pelas indústrias detentoras do registro do medicamento em avaliação. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 15ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário.

**Apreciação inicial do pembrolizumabe para o tratamento de indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático, em primeira linha de tratamento.**

**Título do tema:** Pembrolizumabe para o tratamento de indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático, em primeira linha de tratamento.

**Tecnologia:** Pembrolizumabe.

**Indicação:** Adultos diagnosticados com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo.

**Solicitação:** Incorporação.

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



**Apresentação:** Apresentado por parecerista da 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 20 de 2023 em junho desse ano. Em seguida o paciente selecionado para apresentar a perspectiva iniciou o relato. Neste momento o paciente se identificou, disse que tinha 41 anos de idade e que residia em São Paulo. Em seguida falou que fora diagnosticado com câncer colorretal metastático em 2014 e naquele ano iniciara o acompanhamento médico. Comentou que inicialmente fora submetido à procedimento cirúrgico para a ressecção das metástases e em seguida fora tratado com protocolo FOLFIX por 12 meses e depois FOLFOX mais bevacizumabe por mais 12 meses. Relatou que esta sequência de tratamentos não resultara em melhora aparente e ainda causara muitos efeitos adversos como náuseas intensas e fadiga. Além disso, afirmou que perdera um rim em função dos tratamentos que recebera. Em seguida relatou que nos anos subsequentes se submetera a procedimento de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, enfatizando que fora uma cirurgia grande, com impacto considerável sobre ele. Por último relatou que se tratara por um ano com capecitabina. Em seguida informou que a partir de 2019 iniciara por indicação de seu médico a imunoterapia com pembrolizumabe. Relatou que ao total recebera 27 ciclos de tratamento com pembrolizumabe com pagamento pelo convênio de saúde após resultado satisfatório em ação judicial. Disse que após os primeiros ciclos não percebera melhora aparente, mas que ainda assim se dispusera a continuar o tratamento. Relatou que após o sexto ciclo observou-se diminuição no tamanho das metástases no pulmão, peritônio e pelve. Disse que se submetera a exame em 2021 e que com resultado não se observou atividade neoplásica. Relatou então que entre 2021 e 2023 não se submetera a nenhum outro tratamento adicional com manutenção dos resultados favoráveis observados em 2021. Por fim disse que hoje faz exercícios e tem uma vida normal. Em seguida colaborador do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/MS) perguntou ao paciente como ocorreu o diagnóstico e se antes de iniciar o tratamento com pembrolizumabe houve solicitação de algum exame diagnóstico adicional. O paciente respondeu que em 2014 se submetera ao exame diagnóstico e que naquele momento já fora detectada a presença de instabilidade de microssatélites. Sem mais questionamentos encerrou-se a apresentação da perspectiva do paciente.

**ATA:** Iniciou-se a apreciação do tema pela apresentação de colaboradora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc) sobre aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer colorretal metastático com deficiência em enzimas de reparo e instabilidade de microssatélites. Disse que esse tipo de



câncer afeta cerca de 5% dos indivíduos diagnosticado com câncer colorretal metastático. Comentou que no contexto do câncer colorretal a presença de metástases é associada a alta mortalidade. Em seguida iniciou a apresentação dos estudos elaborados pelo Haoc sobre eficácia, segurança, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário constantes no relatório de recomendação enviado ao Comitê e Produtos e Procedimentos anteriormente. Em relação às evidências clínicas iniciou pela apresentação da pergunta de pesquisa norteadora da busca na literatura para a composição da revisão sistemática. Comentou que se optou por utilizar como comparadores medicamentos preconizados na Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto (DDTCCR) para o tratamento de câncer de cólon e reto, ainda que não houvesse indicação em bula para o tratamento das formas com deficiência em enzimas de reparo (DER) e instabilidade de microssatélites (IMS). Acrescentou que hoje o único medicamento com registro para o tratamento das formas DER e IMS com registro no Brasil é o pembrolizumabe. Por fim, disse que como comparador foram utilizados vários tipos de medicamentos antineoplásicos. Em seguida comentou que o Haoc elaborara dois estudos como parte da avaliação de evidências, uma metanálise em rede com comparação entre os tratamentos preconizados na DDTCCR e o pembrolizumabe e também uma análise narrativa do estudo KEYNOTE-177, um estudo controlado randomizado de fase 3, no qual são comparados os protocolos FOLFIX e FOLFORI em associação ou não a cetuximabe ou bevacizumabe com pembrolizumabe para tratamento de primeira linha em indivíduos com câncer colorretal metastático com DER e alta IMS. Explicou em seguida que os pesquisadores do UATS/Haoc decidiram não apresentar os resultados da metanálise em rede porque na rede de comparações indiretas havia apenas um estudo, o KEYNOTE-177, no qual participaram pacientes com DER e alta IMS. Disse que esta falta de representatividade da população alvo nos outros estudos. Seguiu então para a apresentação dos resultados do estudo KEYNOTE-177. Explicou que a utilização de pembrolizumabe, em relação aos citados protocolos de tratamento, não foi associada a benefícios em termos de sobrevida global, mas um ganho de alta magnitude em sobrevida livre de progressão. Disse ainda que se observaram também benefícios em termos de segurança e qualidade de vida associados ao uso de pembrolizumabe. Apresentou na sequência a avaliação da confiança na evidência elaborada com a ferramenta GRADE. Ao finalizar esta seção da apresentação, pediu que outra colaboradora do Haoc iniciasse a exposição dos resultados dos estudos econômico e de impacto orçamentário. Antes de iniciar a fala a colaboradora comentou que a empresa fabricante do pembrolizumabe submetera ao DGITS uma proposta de preço para a tecnologia. Disse que originalmente os estudos econômicos e de impacto orçamentário foram elaborados com o menor registro de preço encontrado no Banco de Preços em Saúde (BPS), mas que após a submissão da proposta os estudos foram refeitos





para incluir o valor proposto pela empresa, cerca de 35% menor. Na continuação apresentou os aspectos metodológicos e pressupostos utilizados nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade com modelo de sobrevida particionada. Concluiu que tratamentos com pembrolizumabe por 30 anos foram associados a uma maior efetividade e custos incrementais, perfazendo relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) de R\$ 466.799 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e de R\$ 402.478 por ano de vida ganho (AVG). Logo depois iniciou a explicação dos resultados da análise de impacto orçamentário. Para esta análise os resultados foram apresentados como estimativas de gastos no horizonte de cinco anos em vários cenários. A parecerista explicou que para composição dos cenários foram consideradas diferentes taxas de difusão da nova tecnologia no SUS e também diferentes arranjos de gastos e custos. Apresentaram-se estimativas para quatro cenários, dois deles com taxas de difusão mais conservadoras e outros dois com previsões mais agressivas. Além das taxas de difusão foram previstas para esses quatro cenários variações nos gastos de forma que em dois cenários os gastos seriam mais restritos, apenas de aquisição do medicamento, e em dois outros os gastos incluiriam outros procedimentos médicos como os relacionados à realização das infusões do medicamento e exames de acompanhamento dos pacientes. O impacto orçamentário incremental projetado para cinco anos foi de cerca de R\$ 637 milhões para gastos com medicamentos e procedimentos e uma taxa de difusão no Sistema Único de Saúde (SUS) variando entre 50 a 100% em cinco anos. Foi de R\$ 866 milhões considerando-se os mesmos gastos e uma taxa de difusão mais agressiva variando de 80 a 100% em cinco anos. Quando foram considerados somente os custos dos medicamentos, os impactos acumulados foram de R\$ 659 milhões para taxa de difusão mais conservadora e de R\$ 889 milhões no caso de difusão mais agressiva. Ao final da apresentação das estimativas de impacto orçamentário a parecerista falou sobre as avaliações de Agências internacionais sobre esta tecnologia. Sobre este tema destacou que o medicamento fora aprovado pelas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais com sujeição a acordo de preços e tempo máximo de uso de dois anos. Ao final da apresentação do parecer se iniciou a fala de médico especialista no tema. O especialista iniciou a fala pelos aspectos diagnósticos da doença, mais especificamente sobre a detecção de DER e IMS. Disse que se utiliza para tal finalidade a técnica de imunohistoquímica, que hoje está disponível no SUS. Complementou dizendo que é prática médica corrente solicitar a detecção de DER e IMS no momento do diagnóstico da doença, porque além da possibilidade de encaminhar para tratamento específico, comunica-se também à família para fins de planejamento familiar, por se tratar de condição genética. Comunicou que esses tumores são muito imunogênicos e que são mais comuns em indivíduos jovens. Em relação ao estudo KEYNOTE-177, disse que a falta de benefício em prolongar a sobrevida global pode ter ocorrido



em função da alta taxa de crossover que ocorreu no estudo, no qual 60% dos participantes do braço comparador migraram para o braço pembrolizumabe. Em seguida colaboradora do Haoc apresentou dados complementares às análises econômicas e de impacto orçamentário. Disse que o DGITS/MS solicitou ao Haoc que elaborasse cenários alternativos nos quais se considerasse, para os medicamentos atualmente utilizados no SUS, os valores constantes no BPS e não o valor de ressarcimento do procedimento na Tabela de Procedimentos do SUS. Depois dessa contextualização a colaboradora disse que ao utilizar os valores do BPS o custo do tratamento utilizado no SUS (comparador) ficou cerca de 4 vezes maior que o valor de ressarcimento da referida Tabela, com consequente diminuição das relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) (cerca de R\$ 100.000 por QALY e AVG) e do impacto orçamentário. Na sequência representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) perguntou sobre a escolha do horizonte temporal de 30 anos, pontuando sobre sua adequação dada a média de idade de entrada no modelo de 60 anos. Perguntou também sobre o tempo de uso do medicamento no modelo, pontuando que na bula do medicamento prevê-se tempo máximo de utilização de dois anos. Em resposta representante do Haoc disse que nos modelos econômicos é necessário projetar horizontes temporais com duração suficiente para acompanhar todo o tempo de vida estimado para a população, dadas as suas características. Complementou que neste caso o tempo e vida estimado para parte da coorte atingia horizonte próximo a 90 anos. Em relação ao tempo de utilização do medicamento disse que foi utilizado no modelo o tempo mediano de tratamento relatado no estudo KEYNOTE-177, que foi de 16 meses. Disse que a maior parte da coorte simulada utilizou o medicamento por 16 meses e uma pequena parte o fez por tempo superior. Disse que isso não afetaria a análise dada a pequena proporção da coorte que teria utilizado por tempo superior a 2 anos. Representante da SECTICS/MS perguntou se em função do melhor prognóstico para pacientes com DER e IMS não seria necessário tempo e acompanhamento melhor que o do estudo apresentado para que se observasse efeito em sobrevida global. A esse respeito especialista disse que em função da alta taxa de crossover não se observaria este efeito, ainda que fosse verdadeiro. Colaboradora do Haoc complementou dizendo que foi publicado estudo de extensão do KEYNOTE-177, com tempo de acompanhamento de 59 meses e que os resultados de sobrevida global foram mantidos, ou seja, não houve diferenças. Em seguida falou representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) para emitir opinião concordante com a análise da certeza da evidência conduzida pelo Haoc. Disse também que as RCEIs observadas no estudo econômico foram muito altas e que algumas fragilidades da evidência científica também gerariam incertezas no modelo econômico. Em seguida representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) do Ministério da Saúde



pediu que fossem esclarecidos alguns pontos. O primeiro dizia respeito ao comparador utilizado na análise econômica, que no seu entendimento seria composto por associações entre os protocolos FOLFIX e FOLFORI e cetuximabe ou bevacizumabe. O segundo foi sobre a utilização do pembrolizumabe em segunda linha e se houve alguma consideração a esse respeito em reuniões prévias com especialistas. A esse respeito o especialista respondeu que a escolha foi de fato pela utilização em primeira linha principalmente porque o registro do medicamento para primeira e segunda linhas ocorreu pela submissão às agências regulatórias de estudos de fase 2, entretanto, no contexto de segunda linha não houve investimento em estudos de fase 3, necessários à submissão de propostas à Conitec. Já para a indicação em primeira linha foi realizado o estudo de fase 3 KENOTE-177. Outra questão levantada foi que a utilização em segunda linha não seria a estratégia ótima porque grande parte dos pacientes morre por falta de tratamento adequado em primeira linha. Representante da SAES seguiu falando que o orçamento do Ministério da saúde hoje não comportaria a incorporação do pembrolizumabe. Disse que há discussões internas em andamento no sentido de avaliar novos modelos de oferta de medicamentos com alto custo para o tratamento de subtipos de doenças na área da oncologia. Em seguida representante da SECTICS/MS fez uma breve sumarização dos pontos da discussão que em sua percepção seriam importantes para que se emitisse uma recomendação sobre o tema. Falou sobre a incerteza sobre o efeito do medicamento na sobrevida global, associado a um alto custo com RCEIs estimadas que excedem o maior limiar de custo-efetividade em utilização hoje no SUS. Complementou que hoje se mantém este tema no radar do DGITS porque há outros pedidos de incorporação para o pembrolizumabe para outras indicações terapêuticas e que um maior volume de compras poderia contribuir para a discussões sobre possíveis reduções progressivas de preço. Representante da SAES disse que o Ministério da Saúde está aberto a receber propostas de acordos de compartilhamento de risco. Em seguida representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) disse que a utilização e aceitabilidade desses acordos deveriam ser incentivadas no âmbito do Comitê de Medicamentos e que a utilização de acordos confidenciais de preços poderia contribuir para a diminuição dos valores de aquisição desses medicamentos. Em seguida questionou quando seria o prazo previsto para a expiração da patente. A esse respeito colaboradora do DGITS respondeu que a patente expirará em 2028. Em seguida representantes do CONASS e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) expuseram seus pontos de vista sobre os comentários do representante do CNS. Por fim emitiu-se recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático com DER e IMS. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.



**Recomendação preliminar:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 15ª reunião extraordinária, realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático com DER e IMS.

**Apreciação inicial da beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais.**

**Título do tema:** Beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais.

**Tecnologia:** Beta-agalsidase.

**Indicação:** Tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Apresentação:** Apresentado por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná.

**ATA:** A reunião iniciou com técnico do NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde) apresentando a condição clínica da doença de Fabry (DF), as suas principais manifestações clínicas, aspectos epidemiológicos e o tratamento da doença que atualmente é realizado com as terapias de reposição enzimática (TRE) alfa-galactosidase, a qual foi incorporado em março desse ano, e o migalastate. Após a contextualização da doença foi apresentado a tecnologia beta-galactosidase, a PICO e evidência clínica encontrada. Relatado que foram incluídas 22 publicações, dentre elas 12 estudos eram referentes ao switch terapêutico que devido a uma escassez mundial de beta-galactosidase (jun/2009 a jan/2012) os estudos utilizaram alfa-galactosidase durante esse período e em ambos os estudos para os desfechos, qualidade de vida, desfechos cerebrovasculares, eventos clínicos, desfechos renais e cardíacos não foram identificados alterações significativas, e o desfecho mortalidade foi semelhante entre todos os grupos. Para a avaliação econômica, informado que foi realizada uma análise de custo-minimização considerando que alfa-galactosidase está incorporado ao SUS (Sistema Único de Saúde). Explicado os custos dos medicamentos que foram estimados, e que para a análise principal não foram considerados reaproveitamento de dose, apresentado que a incorporação de beta-galactosidase pode gerar uma economia ao sistema de saúde e foi considerado em um cenário alternativo o reaproveitamento de dose que demonstrou uma economia maior ainda. Informado que o NATS realizou análise adicional considerando três cenários: estratificação dos pacientes por idade, estratificação em três grupos etários e estratificação em dois grupos etários, para ambos os



cenários apresentados foi observado uma economia com a incorporação de beta-alfasidase. Para o impacto orçamentário o modelo foi baseado na incorporação de alfasidase, a população estimada foi a partir dos dados do instituto de Vidas raras, informado que os custos foram os mesmos apresentados para a avaliação econômica e que em todos os cenários a incorporação de beta-alfasidase apresentou uma economia ao sistema de saúde. Após o MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) informou que a busca foi realizada no dia 16/08/23 e relatado a estratégia de busca, informado que foi encontrado três medicamentos e relatado que nenhuma dessas tecnologias foram analisadas pelas agências internacionais. Para a perspectiva do paciente, o paciente relatou que tem 16 anos e nasceu com a doença, que é uma doença que apresenta uma sintomatologia forte e que em 2019 começou a tomar a medicação beta-alfasidase e que com o passar do tempo os sintomas melhoraram, porém se o paciente ficar sem tomar o remédio as dores voltam. Mãe do paciente relatou que com a infusão a cada 15 dias houve um ganho de peso e de estatura do filho e que melhorou muito a sua qualidade de vida, relatou que também tem a doença e que ela não usa o remédio, pois o que é conseguido através de doação ela prefere que o filho tome, pois, os sintomas dele são mais fortes que o dela. Técnica do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) perguntou ao paciente se ele apresentou algum efeito adverso, paciente relatou que não, e que o médico esclareceu que para a mutação da doença que ele apresenta a alfasidase não serviria. Após, especialista convidada iniciou a sua fala levantando alguns pontos apresentado pelo técnico do Nats, informou que o CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças) apresentado durante se refere a doença rara e que esta não é a melhor maneira de codificar a doença, considerando que esse CID também é utilizado para outras doenças, como Gaucher, lembrou que as informações no DATASUS é apenas de indivíduos que fizeram algum procedimento no sistema, assim muito provavelmente o CID apresentado é da doença de Gaucher porque para essa doença o medicamento já é distribuído amplamente no SUS. Sobre o registro de Fabry que aproximadamente 240 pacientes apresentam a doença é uma estimativa pequena, pois esse registro é financiado pela Sanofi e que existe um outro registro de Fabry, o Foz que era financiado pela Takeda, ambos são registros de medicamentos dependentes, então talvez esse número corresponde ao número de pacientes com Fabry no Brasil que recebem a beta-alfasidase, lembrando que os pacientes com Fabry no Brasil já são medicados porque eles recebem do ponto de vista judicial. É de conhecimento que a doença que Fabry é mais comum que Gaucher, e que esse número apresentado pelo Instituto das Raras é um número compatível com o que se espera, que em relação a proporção de indivíduos com Fabry em doença clássica, a maioria dos pacientes que apresentaram a forma mais grave da doença são os indivíduos do sexo masculino pois é uma doença ligada ao cromossomo X, e é dito que a forma clássica é muito



mais prevalente, acredita que 90% dos homens tem a forma clássica da doença, diferente do apresentado de 45% no relatório, e que na maioria dos casos as mulheres não apresentam a forma clássica da doença. Ressaltou que o medicamento em comprimido, migalastate, é um medicamento diferente dos outros e que é necessário o conhecimento do genótipo do paciente para saber se pode fazer o uso ou não e concorda que os medicamentos alfgasidase e beta-alfgasidase são semelhantes. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) perguntou a especialista se há na literatura algum dado que embase que use um medicamento em detrimento de outra, especialista ressaltou que não há nada que comprove o uso de uma em detrimento da outra, contudo, existe uma fala que para uma forma grave da doença se utilize beta-alfgasidase, mas na literatura não há nada que evidencie isso, em todas as comparações elas são semelhantes. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) reforçou pela fala da especialista sobre a função e importância do medicamento no arsenal terapêutico do SUS, parece não haver preferência, estaria colocando mais uma terapia enzimática e que a escolha seria com base em critério médico e se é esse mesmo o entendimento, visto que são de classe terapêutica semelhante, lembrou sobre o desabastecimento da enzima da produção do medicamento da doença de Gaucher e que na época não havia nenhuma enzima disponível e se a função é essa mesmo de ter mais uma tecnologia disponível para o tratamento. Especialista ressaltou que é isso mesmo, que as duas tecnologias são da mesma classe e que os estudos de switch demonstram a troca apenas uma vez, que os estudos não deixam claro essa troca frequente e que esta opção não é muito aceita na literatura porque envolve a questão de formação de anticorpos. Representante do Conass ainda questionou se há um motivo específico para achar que um medicamento é superior ou muito melhor que o outro a ponto de investigar a superioridade, se então nesse caso uma eficácia simples atende do ponto de vista de evidência. Especialista ressaltou que não, que ambos os medicamentos são semelhantes. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) ressaltou que os pacientes já têm acesso via judicial e que há dúvidas nesse percentual de pacientes com fenótipos clássicos, mas comparado com que a especialista falou está bem próximo e solicitou que o NATS verifique essa população alvo esperada, e perguntou à especialista sobre o reaproveitamento de dose, se ela consegue ver isso na prática clínica. Especialista ressaltou que para Gaucher o compartilhamento de dose é feito, mas que é uma lógica complicada para o compartilhamento acontecer, considerando que as infusões devem ser feitas em centros de referência, que é necessário ter pacientes que façam a infusão no mesmo dia e local, que com a descentralização de lugar perde a possibilidade de compartilhamento de doses, e relatou que a centralização da infusão em apenas um local é complicado considerando a complexidade da população, que isso pode até ser feito mais relatou



preocupação sobre o compartilhamento de frasco universal. Representante da SAES perguntou se nesses casos, com duas moléculas disponíveis se consegue uma estratégia para diminuir ou minimizar o switch. Técnico do DAF (Departamento de Atenção Farmacêutica) esclareceu que para outras doenças pode tentar fazer alguma coisa dentro do PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) no sentido de impedir ou direcionar apenas pelo centro de distribuição, mas que essa orientação deve partir do PCDT. Representante do Conass ressaltou que não consideraria o reaproveitamento de dose, lembrou que é um problema que sempre está presente nos centros de referências, relatando a dificuldade de agrupar essas pessoas, que no âmbito dos Estados há sempre essa discussão e problema, visto que é muito complexo, pode até ser um desejo do SUS devido a economia que isso pode gerar, mas particularmente não deve considerar o impacto orçamentário com o compartilhamento de dose nesse momento, e pensa que o DAF não deve priorizar a compra de um ou outro e que deve manter o estoque das duas enquanto houver pacientes que necessitam da terapia e que o PCDT deve orientar em relação a isso. Representante da SECTICS ressaltou que não haveria uma regra clara com quem vai começar o tratamento no PCDT e representante do Conass relatou que o PCDT deve orientar sobre uma única possibilidade se switch explicada pela especialista. Após foi aberta para discussão. Representante da SECTICS relatou a situação que é trazer um concorrente de mercado para essa avaliação, isso pode trazer benefício no momento da aquisição, mas posteriormente pode trazer dificuldade, visto que, alguns vão usar um e outros não. Representante do Conass, salientou que é importante alinhar a pergunta de pesquisa, que é preciso mostrar superioridade e que a segunda opção pode oferecer substituição, é uma alternativa a mais e que ela é mais eficaz que o grupo controle de tratamento, relatou que há um clichê em comparar com o padrão, que está comparando para substituir, que não é uma opção substitutiva e sim se é bom ou não ter mais uma opção disponível aos pacientes. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) sugeriu corrigir o relatório na frase da conclusão que relata sobre os resultados maiores encontrados quando considerado os custos praticados atualmente e que na verdade são resultados semelhantes demonstrando uma pequena economia. E questionou sobre a parte comercial, a parte gerencial de negociação, que quando se fala em avaliar a não inferioridade é sempre sobre tentar alguma vantagem na incorporação de algo não inferior e não sabe se nesse momento de negociar uma incorporação que não tem um custo menor que é preciso ter outra vantagem, não é apenas demonstrar que não é inferior a outra e questionou se esse não seria o momento de exigir alguma vantagem econômica. Técnicos do Nats esclareceu sobre a frase das considerações finais, que foi devido a ter feitos outros cenários considerando os custos de BPS (Banco de Preço em Saúde) do medicamento e que após o envio do material foi orientado a seguir apenas com os custos



ofertados pelo demandante, e ressaltou que irá fazer a correção. Representante da CNS (Conselho Nacional de Saúde) acredita que a partir do momento que incorpora um medicamento abre a concorrência, que com certeza vai haver vantagem, quando não tem inferioridade valeria a pena incorporar porque sem dúvida haverá um diferencial de preço, tem que ficar claro se não dará problema de logística. A vantagem que se tem é quando cria uma concorrência. Representante da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) considerou sobre o reaproveitamento de dose, ressaltou que as apresentações são bem diferentes e que em uma política de reaproveitamento de doses o beta-algasidase seria mais adequada, que em termos operacionais e em valor que o beta-algasidase oferece maior viabilidade para essa política de reaproveitamento de dose. Representante do Conass questionou sobre essa concorrência colocada na discussão, que não é uma concorrência no processo aquisitivo, pois incorporando o SUS vai ter que ter as duas opções, a concorrência é dos medicamentos para ver o que o médico vai prescrever e que o DAF precisará ter as duas opções disponíveis que não é uma concorrência para ver quem vende mais barato, ressaltou que o preço de ambas é semelhante, apresentam o mesmo mecanismo e função e que seria importante ter a disponibilidade de outra tecnologia para o tratamento dos pacientes. Representante do CFM ressaltou que a questão de concorrência é liberdade de mercado, mas em compra centralizada não é uma forma de garantir o preço, e questionou se não seria o momento de exigir uma vantagem econômica. Representante da SECTICS ressaltou sobre num cenário naive, considerando que alfgasidase ainda não está sendo distribuída, seria começar a concorrência do início, mas que no mundo real quase todos esses pacientes já estão judicializados então existi uma demanda certa, mas que com o tempo cada um terá o seu mercado. Representante da CNS ressaltou que na hora de comprar o DLOG (Departamento de Logística - Ministério da Saúde) vai negociar, porque vai comprar mais de um que o outro, e é esse tipo de negociação e concorrência, que aqui é uma questão mais técnica e deixar a negociação por parte do DLOG. Representante da AMB (Associação Médica Brasileira) relatou que é uma opção a mais, um tratamento a mais, e que com toda certeza essa economia pode ser aumentada com a concorrência. Representante do DAF salientou que como o Representante da CNS colocou, o DLOG pode usar essa prerrogativa na negociação, e que os dois medicamentos entram por elegibilidade dos pacientes, processos aquisitivos distintos pela quantidade de pacientes. Representante do CFM relatou preocupação nessa negociação, de ficar travada no preço máximo atual já que não haveria concorrência, considerando que não vai dividir o mercado. Representante da AMB acredita que a concorrência trará a melhor competitividade de preço, que esse é o momento de negociar considerando que ainda não houve a compra de alfgasidase. Representante da SAES ressaltou que embora exista outros motivos para





incorporar as duas, acredita que o DLOG consiga um preço menor, diminuir a questão da concorrência, porque esses pacientes já utilizam esses medicamentos via judicial, que provavelmente já exista duas filas distintas com acesso através da judicialização. Representante da CNS ressaltou que está sendo comprado pela judicialização, e que o preço diminuirá com a incorporação, considerando que na judicialização provavelmente a compra é realizada considerando o PMVG 18%. Representante do Conass relatou que tornar um sistema mais complexo, ter uma droga é mais simples que ter duas, do ponto de vista de organização, dessa forma, deve haver uma justificativa mais concreta, que é necessário estabelecer alguns princípios para essa decisão. Representante da Anvisa relatou dúvidas para qualquer que seja a decisão, que a PICO não refere a superioridade, inferioridade e a conclusão do relatório é que precisa de estudos de não inferioridade e equivalência. E se haveria a necessidade de fazer alguma alteração na PICO. Representante do Conass acredita que essa terapia eficaz é uma terapia a mais, não é uma tecnologia substitutiva, são drogas da mesma classe, rever a PICO está relacionada a função da demanda e é necessário avaliar qual a função dessa demanda. Representante do Conass relatou que os pacientes que ainda não usaram nenhuma nem outro medicamento, que o PCDT poderia orientar, uma preferência para uma em detrimento da outra. Representante do CFM ressaltou que o PCDT deveria levar em consideração o custo, e questionou sobre essa política de negociação, e questionou se agora será uma política de aprovar tudo que não é inferior para ter uma segunda alternativa para gerar uma concorrência. Representante da SECTICS ressaltou que a empresa perdeu a oportunidade de apresentar uma economia vantajosa, apresentaram um custo próximo, considerando que alfa-gasidase ainda não começou a ser dispensada. Representante da SAES relatou que talvez a empresa tenha considerado a comparação, a concorrência em ter ambas as alternativas. Representante do Conass ressaltou sobre o fenômeno da economia de ancoragem, quando ancora um produto ao preço anterior, isso deve ser avaliado baseado em evidências, ter dois produtos barateia porque o segundo pode ser ancorado no preço do primeiro. Representante do CFM salientou que as empresas se ajustam, não abaixam o preço, se competem. Após a discussão foi aberto para a votação. Representante do CFM ressaltou que não tendo vantagem especial em detrimento da outra é desfavorável a incorporação. Representante das SECTICS, SAES, Anvisa, Conassem, SGTES, Nats ressaltaram que ainda exige uma margem para propostas mais atraentes do retorno de consulta pública (CP). Representantes da AMB e CNS votaram favoráveis. Representante do Conass relatou uma consistência nas decisões e talvez o PCDT pode orientar pacientes novos, e que o retorno de CP pode gerar uma economia maior considerando o que a empresa possa apresentar, acompanha o voto desfavorável aguardando o que virá de CP. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.



**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação da beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais no âmbito do SUS.

**Apresentação das contribuições de consulta pública da cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.**

**Título do tema:** Cladribina para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

**Tecnologia:** Cladribina oral.

**Indicação:** Tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Merck S.A.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de junho de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec, consideraram que as evidências da eficácia da cladribina como alternativa ao tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são claras, mas com incerteza na comparação ao natalizumabe e, concordaram ainda, que a proposta de incorporação no cenário proposto pelo demandante, não seja o ideal para o SUS. O Comitê considerou a importância do posicionamento do demandante em relação aos aspectos econômicos encaminhados, para melhor entendimento dos cenários alternativos de incorporação ao SUS, e discussão entre os membros na próxima reunião, após o período de vigência da consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 27/2023:** Disponibilizada no período de 26/07/2023 a 14/08/2023.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 27/2023:** realizada por parecerista 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).

**ATA:** A reunião iniciou-se com a fala da empresa, agradecendo a forma a profunda discussão sobre a matéria e como foi conduzida, e que devido aos pontos a empresa modificou a questão da demanda, com a modificação da população para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa (EMRRaa) contraindicados/falha ao uso do natalizumabe e no



comparador foi introduzido o alentuzumabe. Assim, a empresa apresentou as evidências de eficácia vs. o alentuzumabe, que foi de um estudo de revisão sistemática com metanálise de rede (comparação indireta) que mostrou que não há diferença estatisticamente significativa nos diversos desfechos analisados em relação a eficácia e segurança. Médico especialista, que participou como consultor para a empresa nesta demanda específico, reforçou a nova posição da demanda não atendida no SUS, mostrou o ponto de vista clínico com dois casos em nível diferente da doença ilustrando como é difícil o manejo da complexa doença esclerose múltipla. Fez uma breve explicação dos problemas na prática do uso do alentuzumabe, como os eventos adversos, a restrição do paciente após o uso devido aos níveis muito baixo de linfócitos que é gerado logo após a sua aplicação e o aumento da probabilidade de desenvolver doença autoimune, gerando uma insegurança dos médicos na indicação do alentuzumabe. Desta forma, a cladribina poderia ser uma alternativa efetiva, segura e de grande comodidade por ser de apresentação oral. Finalizou a apresentação mostrando a inclusão da cladribina na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) devido ao seu aspecto de equidade agregado ao medicamento. A empresa demandante, Merck, finalizou sua apresentação mostrando o estudo econômico. Apresentou o modelo de custo-minimização, em que a cladribina entraria como alternativa aos pacientes contraindicados/falha ao natalizumabe, e propôs novo preço do medicamento, R\$ 3.332,34, que representa um desconto de 68% sobre o valor do PMVG18%, e assumiu como preço final, independentemente de qualquer imposto que fosse cobrado sobre este valor e apresentou os resultados da análise de custo-minimização, com uma economia de 13,2% comparado ao natalizumabe e de 3,1% quando comparado ao alentuzumabe na projeção de 4 anos. Por fim, foram mostrados os resultados da análise do impacto orçamentário, identificando a população elegível, que dos 2742 potenciais pacientes, 1111 pacientes seriam elegíveis ao uso de cladribina, inicialmente, e que dado a posologia e eficácia sustentada da cladribina, no terceiro ano iniciaria uma economia de recursos monetários. Terminou a sua fala mostrando que a cladribina já foi incorporado em diversos países, pelos órgãos analisadores de incorporação, como o NICE, CADTH e outros e foi, recentemente, incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS. Posteriormente foi aberto para perguntas, que se iniciou com a questão do preço, pois a cladribina é uma molécula muito antiga, já usada como tratamento de quimioterapia por infusão venosa e foi questionado por que a cladribina oral o preço era tão elevado. O demandante respondeu que na CMED, ele foi classificado como categoria V, sintético, não novo, porém foi uma nova fórmula farmacêutica no País, e desta forma, a CMED considera preço internacional e preço de medicamentos com a mesma indicação, como o natalizumabe para precificar a tecnologia. Na sequência, foram apresentadas as contribuições da consulta pública (CP), o técnico declarou não ter conflito de



interesse com a matéria, iniciou apresentando o contexto da CP, que teve recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS, solicitado pela empresa Merck, da cladribina oral para pacientes com EMRRaa. Em seguida, apresentou as contribuições de experiência e opinião, com um total de 2.658 contribuições e que a maioria eram a favor da incorporação, e apresentou diversas contribuições na íntegra que representavam 7 temas discutidos ao longo das contribuições, 1. Aumento da qualidade de vida, 2. Melhora da adesão terapêutica, 3. Efetividade e segurança do medicamento, 4. Necessidade de mais opções terapêuticas, 5. Possibilidade de engravidar, 6. Prevenção da incapacidade e 7. Direito a saúde. Nas contribuições técnico-científicas, houve 568 contribuições, sendo a maioria por pessoa física, da cor branca, com faixa etária entre 25 e 39 anos, e região da região sul do país. As contribuições foram agrupadas em 6 tópicos de falas comuns, 1.doença severa com necessidade não atendida, 2.Eficaz e seguro, 3.posologia facilitada, 3.opção de tratamento ao natalizumabe, 4.monitoramento facilitado e 5.qualidade de vida/ planejamento familiar. 32 contribuições de documentos técnicos foram identificadas na consulta pública, mas somente 5 contemplavam os critérios de inclusão para análise do cenário discutido, com um estudo de efetividade e 4 estudos de custo-efetividade. Mas dado o entendimento de que há um subgrupo de pacientes mais específicos para o uso da cladribina oral, foi apresentado o novo cenário da incorporação da cladribina oral e as evidências identificadas pela busca do novo cenário. Foram identificados os mesmos 3 estudos de metanálises em rede, discutidos na comparação com natalizumabe, mas agora com a comparação indireta do alentuzumabe, em que os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os comparadores, tanto para eficácia como para segurança, e com qualidade de evidência variando de muito baixa a moderada. Baseado neste pressuposto de não diferença e novo preço ofertado da cladribina oral, foi mostrado o modelo de custo-minimização, com uma economia que variou de 0,5 a 25% no cenário com a cladribina oral. Na análise do impacto orçamentário o técnico mostrou o fluxo que levou ao número de pacientes potenciais de usuários da cladribina e o resultado foi um impacto incremental de aproximadamente R\$ 15,5 milhões e R\$ 18,7 milhões, no primeiro e segundo ano, respectivamente, e a partir do terceiro ano o início da economia de recursos, com o acumulado dos 5 anos gerando economia de um pouco mais de R\$ 45 milhões. Após apresentação do técnico, a médica especialista, convidada pelo ministério da saúde, contou a evolução histórica dos tratamentos da esclerose múltipla, e colocou que os novos medicamentos dão a oportunidade de reconstruir o sistema imune a partir do 3º e 4º mês após o uso da medicação mantendo os pacientes por mais tempo sob remissão e que então sua contribuição é para melhor entendimento da perspectiva do médico especialista, e que também se deve respeitar os protocolos para que haja uma certa regulação para melhor distribuição de recursos do SUS



para aumentar o alcance de mais pacientes assistidos. Em sequência foi aberto para perguntas ao plenário. E dois pontos principais foram apontados, sobre a manutenção da eficácia a longo prazo e de um subgrupo que poderia ser mais custo-efetivo para o sistema. A médica especialista foi questionada se o subgrupo (contraindicados e/ou falha ao natalizumabe) era o que mais poderia se favorecer da cladribina em termos de custo-efetividade. A especialista, respondeu que sim, e complementou com dados de um estudo recente dos efeitos da cladribina frente ao vírus do COVID e que os pacientes não tiveram prejuízo com uso da cladribina. Foi questionado se há bom controle sobre a atividade do vírus JC e que foi respondido, que sim e que os pacientes são monitorados frequentemente quanto a titulação do vírus quando presente, de forma semestral. Posteriormente, foi questionado se o uso com posologia oral, na prática, teria um impacto significativo e foi respondido que sim, que há pacientes que se deslocam de uma cidade para outra para fazer as infusões do natalizumabe e a droga oral ajudaria muito neste sentido, além da reconstituição que ocorre do sistema imunológico no caso da cladribina e a resposta foi corroborada pelo técnico que estava responsável pela contribuição de experiência do paciente, que teve muitas contribuições no mesmo sentido. Foi questionado se haveria uma preferência dos profissionais na indicação da cladribina ao invés do alentuzumabe, no sentido de uma desincorporação e foi respondido que faz sentido ter uma preferência a cladribina oral pelos diversos pontos discutidos, mas que o alentuzumabe ainda é uma opção terapêutica para pacientes que não se adaptarem ou por alguma contra-indicação ao uso da cladribina oral. Por fim, os resultados da análise de custo-minimização foram revisados para melhor entendimento da economia, e então foi direcionado para votação da incorporação ou não e foi pontuado que esta tecnologia é tudo que se espera de uma tecnologia a ser incorporada, como posologia simplificada, custo econômico, eficaz e seguro. Frente a isso, todos decalcaram não ter conflito de interesse com a matéria, e houve unanimidade a favor da incorporação da cladribina oral para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente-ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 852/2023.



<b>NOME</b>	<b>INSTITUIÇÃO</b>
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	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
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS