

Ata da 123ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

04 de outubro de 2023

Membros do Plenário

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

Ausentes: AMB

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 alectinibe para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe.

Tecnologia: Alectinibe.

Indicação: Tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de maio de 2023, recomendaram, por unanimidade, encaminhar a matéria à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do alectinibe por considerar as razões de custo-efetividade desfavoráveis ao SUS.

Consulta Pública (CP) nº 28/2023: Disponibilizada no período de 26/07/2023 a 14/08/2023.

Apresentação: Representantes da Roche Farma Brasil, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC).

ATA: O representante da empresa, um médico oncologista torácico e mamário, reforçou que a fusão do gene que codifica a proteína quinase do linfoma anaplásico (ALK) com outros genes origina a ativação anormal da ALK, podendo levar ao câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP); que esta alteração está presente

em cerca de 5,0% dos casos de CPCNP e que acomete principalmente pacientes com cerca de 50 anos, não fumantes e do sexo masculino. Destacou que o crizotinibe é um dos medicamentos utilizados para o tratamento dos pacientes com CPCNP positivos para ALK e que o alectinibe se apresenta como um inibidor competitivo do ALK de segunda geração, com potência três vezes maior ao do crizotinibe, de uso oral, alta penetração no sistema nervoso central (SNC) e menor possibilidade de induzir resistência e baixa interação medicamentosa. Ressaltou que o alectinibe reduz a progressão da doença ou a morte em 53% quando comparado ao crizotinibe, que a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) nos pacientes em uso do alectinibe é de 35 meses contra 11 meses do crizotinibe, que o perfil de tolerância do alectinibe favorece a manutenção da qualidade de vida dos pacientes, que a frequência de novas metástases no SNC é menor quando se compara o alectinibe com o crizotinibe e que a sobrevida global (SG) com o alectinibe é maior, uma vez que a mediana ainda não foi alcançada em estudo de cinco anos de acompanhamento, reduzindo em cerca de 33% o risco de morte. A representante da empresa ressaltou o preço proposto pela empresa da caixa com 224 cápsulas do alectinibe, sendo R\$ 19.467,50 no PMVG 18% e R\$ 15.487,48 com isenção de ICMS; o modelo de acesso gerenciado com uma oferta de 14% do volume total de medicamentos no primeiro ano como cessão não onerosa, considerando os pacientes que progridem na fase inicial do tratamento com alectinibe; a redução em 45% da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com a nova proposta de preço, chegando a R\$ 268.937 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), e o impacto orçamentário incremental de R\$ 230,87 milhões ao final de cinco anos, mediante o maior tempo de tratamento dos pacientes e estabilização da doença com o alectinibe. Questionada, a representante da empresa informou que os 14% no volume total do alectinibe referentes a cessão não onerosa no modelo de acesso gerenciado considera a aquisição centralizada do medicamento; que o novo preço proposto corresponde a 58% sobre o preço de fábrica 18%, que será mantido em caso de desoneração de ICMS; que a avaliação econômica (AE) e a análise de impacto orçamentário (AIO) apresentados consideraram a cessão não onerosa e que tanto o percentual na proposta de preço quanto o percentual no volume total do medicamento no modelo de acesso gerenciado possuem prazo indeterminado. Questionado, o especialista representante da empresa afirmou que a escolha prioritária pelo medicamento de maior eficácia em situações como o CPCNP positivo para ALK se justifica pela tentativa de evitar a progressão da doença com o uso de tecnologias menos ativas, pois poderiam levar à perda da oportunidade de tratamento ou até mesmo ao óbito precoce do paciente. Uma representante do DGITS informou que foram recebidas 38 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião, sendo que duas abordaram outro tema, e que a maioria discordou da recomendação preliminar da Conitec. O desconhecimento sobre a eficácia do medicamento foi o argumento desfavorável à incorporação. A redução dos custos, a redução da sobrecarga, a garantia de acesso universal, o acesso ao tratamento eficaz, a opção terapêutica para os pacientes ALK positivo, o aumento da qualidade de vida, o aumento da sobrevida, a menor incidência de eventos adversos e o controle da progressão da doença se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. Na experiência com o alectinibe, o controle da doença, a baixa toxicidade, a redução de internações e visitas hospitalares, a ausência de efeitos

colaterais, a qualidade de vida, o aumento da sobrevida e a adesão ao tratamento foram considerados os pontos positivos. Como pontos negativos se destacaram os eventos adversos manejáveis e o alto custo. Na experiência com outras tecnologias, a estabilização da doença, a melhora do quadro clínico na fase inicial e o impacto na sobrevida e na qualidade de vida se destacaram como ponto positivo. Como pontos negativos se destacaram o impacto na qualidade de vida, a progressão da doença, o atraso no tratamento e os eventos adversos. Crizotinibe, lorlatinibe, brigatinibe, cisplatina e nivolumabe foram os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. A representante do HAOC informou que foram recebidas 39 contribuições por meio do formulário técnico científico e que 38 discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Com relação às evidências clínicas, as contribuições destacaram a SG, a SLP e a taxa de resposta alcançada com o alectinibe frente ao crizotinibe. A publicação sugerida, o estudo ALEX, fora incluído previamente no Relatório. Em sua contribuição, a empresa fabricante do alectinibe defendeu a incorporação e a priorização da tecnologia como tratamento de escolha em primeira linha e afirmou que o comparador adequado do alectinibe seria o crizotinibe. Todavia, foi reforçado pelo HAOC que a quimioterapia também deveria ser considerado comparador elegível devido ao cenário atual nas abordagens terapêuticas em oncologia no SUS. A empresa enfatizou que o resultado da SG do estudo ALESIA traz mais robustez e corrobora a SG do estudo ALEX. Contudo, foi destacado pelo HAOC que o intervalo de confiança (IC) do estudo ALESIA demonstra significância estatística, mas que não alcança significância clínica, considerando as recomendações da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) quanto a medida central e o seu IC. A empresa também destacou a redução no risco de metástase no SNC com o alectinibe. No entanto, o HAOC ressaltou que este desfecho não fora priorizado durante a reunião de escopo de atualização das Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas (DDT) de Câncer de Pulmão, mas que foi devidamente considerado em suas análises complementares na AE. Com relação a AE, a representante do HAOC informou a utilização do preço proposto de R\$ 86,91 por cápsula de alectinibe 150 mg e dos 14% do volume total de aquisição como cessão não onerosa em análises complementares. Os novos resultados apontaram uma RCEI de R\$ 448.903 por QALY e de R\$ 587.493 por QALY do alectinibe frente à quimioterapia e ao crizotinibe, respectivamente, quando se considera somente o preço proposto pela empresa, e uma RCEI de R\$ 395.417 por QALY e de R\$ 489.313 por QALY do alectinibe frente à quimioterapia e ao crizotinibe, respectivamente, quando se considera o preço proposto pela empresa e o percentual de cessão não onerosa. Na AIO, com base na sugestão da empresa de se utilizar as taxas de sobrevida e diante do preço proposto, os novos resultados em cinco anos foram de aproximadamente R\$ 19,7 milhões incrementais, quando se considera os custos com as tecnologias, a progressão e o acompanhamento, e R\$ 25,0 milhões incrementais, quando se considera somente os custos com a tecnologia. Os novos resultados em cinco anos diante do preço proposto pela empresa e do percentual de cessão não onerosa foram de aproximadamente R\$ 4,6 milhões incrementais, quando se considera os custos com a tecnologia, a progressão e o acompanhamento, e R\$ 9,8 milhões incrementais, quando se considera somente os custos com as tecnologias. Outra representante do DGITS detalhou o modelo de acesso gerenciado proposto pela empresa fabricante do alectinibe, com ênfase na oferta de 14% do volume total de

medicamentos no primeiro ano como cessão não onerosa, e apresentou o parecer da Subcomissão de Acesso Gerenciado acerca do modelo proposto, a saber: (i) a proposta de acesso gerenciado não endereça uma incerteza que justifique carga e custo administrativo adicional ao sistema; (ii) a necessidade da criação de um instrumento para assegurar o cumprimento do acordo para compra descentralizada; (iii) o custo duplo com monitoramento do desempenho da tecnologia e dos acordos de compra entre o fabricante e os centros de referência e (iv) a preferência pela conversão da cessão não onerosa em desconto adicional no preço da tecnologia. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a saúde suplementar já disponibiliza o alectinibe para a indicação proposta, além do crizotinibe, do lorlatinibe e do brigatinibe; (ii) o crizotinibe foi incorporado recentemente, mas ainda não houve a atualização da DDT e nem da SIGTAP; (iii) a possibilidade de rever a incorporação do crizotinibe ou de avaliar todos os inibidores ALK disponíveis no País para a indicação proposta e (iv) o alectinibe se mostra eficaz, mas permanece com elevada RCEI, mesmo quando se considera o CPCNP uma doença rara;

Recomendação: Os membros presentes na 123ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de outubro de 2023, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do alectinibe para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático positivos para ALK. Considerou-se que o alectinibe demonstrou eficácia superior, mas sem trazer eficiência ao SUS, e que o recomendável seria realizar uma análise conjunta de todos os inibidores ALK disponíveis no País. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 853/2023.

Apreciação inicial do ustequinumabe para pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, após falha ao tratamento com uso de anti-TNF ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF

Título do tema: Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave.

Tecnologia: Ustequinumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, após falha ou intolerância ao tratamento com uso de anti-TNF ou contraindicação ao uso de anti-TNF.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) e demanda externa da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil.

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e representante de pacientes.

ATA: A discussão teve início com a abertura realizada pela representante da SECTICS. Em seguida, o NATS elaborador iniciou uma apresentação abordando a clínica e o tratamento da Doença de Crohn, bem como a

tecnologia em avaliação. O colaborador do NATS também esclareceu que o relatório de recomendação apresentado era composto por estudos solicitados pela SECTICS/MS e de uma análise crítica de um dossiê enviado pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil, fabricante do ustequinumabe. A síntese de evidência da demanda interna se baseou em duas perguntas de pesquisa: “O UST é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave (1) com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e (2) com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF?”. Já o demandante externo elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: “Stelara®(UST) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo + tratamento convencional?”. Na demanda interna, a pergunta que abrangeu pacientes com contraindicação aos anti-TNF utilizou o tratamento padrão e o placebo como comparadores, enquanto a pergunta que incluiu pacientes com falha ou intolerância aos anti-TNF usou os próprios anti-TNF e o placebo como comparadores. Por outro lado, na demanda externa, embora a pergunta englobasse tanto pacientes com contraindicação quanto aqueles com falha aos anti-TNF, os comparadores considerados foram exclusivamente o tratamento convencional e o placebo. Em resumo, o colaborador do NATS apresentou dados que apontam que o ustequinumabe mostrou-se mais eficaz do que o placebo na indução de resposta e remissão clínica em pacientes com Doença de Crohn moderada a grave, embora não tenha demonstrado benefícios adicionais em comparação com os anti-TNF. Quanto ao perfil de segurança e tolerabilidade, o ustequinumabe foi semelhante a todos os comparadores. Esses achados relativos à comparação com o placebo foram corroborados na demanda externa. Na demanda interna, a certeza nas evidências foi considerada alta para

todos os desfechos quando o ustequinumabe foi comparado ao placebo e moderada quando comparado aos anti-TNF. Na demanda externa, a certeza nas evidências foi considerada alta para os desfechos de eficácia e moderada para os desfechos de segurança quando o ustequinumabe foi comparado ao placebo. No que diz respeito à avaliação econômica, os resultados mostraram que o ustequinumabe demonstrou maior eficácia, mas também maior custo total de tratamento em comparação com a terapia padrão (RCEI de R\$ 198.367,38/QALY e R\$ 280.170,43/remissão clínica) e em comparação com o adalimumabe e o certolizumabe (RCEI de R\$56.733,30 e R\$ 60.783,61 por QALY e R\$ 392.587,42 e R\$ 25.311,25 por remissão clínica, respectivamente). No entanto, em comparação com o infliximabe, o ustequinumabe apresentou maior efetividade e menor custo (-R\$ 153.545,35/QALY e -R\$ 66.217,02/remissão clínica). Com diferenças significativas no modelo econômico, o demandante externo apresentou uma RCEI para a incorporação do ustequinumabe em comparação com a terapia convencional de R\$ 125.765,47/QALY. O NATS destacou que ao estabelecer o preço do medicamento utilizado no modelo, considerou-se o preço proposto pelo demandante externo para a dose de 45mg, bem como o menor preço disponível no Banco de Preços em Saúde para a dose de 130mg. Essa escolha foi feita pois optou-se por não considerar no modelo da demanda interna a proposta do demandante externo de doação da apresentação de 130mg, usadas na fase de indução do tratamento. Na análise de impacto orçamentário, a projeção da população elegível para a incorporação

da tecnologia em análise incluiu 114 pacientes com contraindicação ao uso de anti-TNF no primeiro ano, bem como 5.223 indivíduos com falha ou intolerância ao tratamento com anti-TNF também no primeiro ano. O market share estabelecido na demanda interna variou de 2,5% a 20% ao longo de 5 anos em um cenário conservador e de 10% a 50% em um cenário agressivo, para pacientes com contraindicação aos anti-TNF. Para a população com intolerância ou falha aos anti-TNF, o market share variou de 2,5% a 12,5% em um cenário conservador e de 5,0% a 25% em um cenário agressivo. No cenário base, seguindo a abordagem conservadora, o impacto orçamentário incremental para pacientes com Doença de Crohn contraindicados aos anti-TNF, foi de R\$ 73.474 no primeiro ano, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado ao longo dos 5 anos de R\$ 1.602.388. Para aqueles com falha ou intolerância aos anti-TNF, o cenário conservador proposto levou a um impacto de R\$ 2.150.525 no primeiro ano, totalizando um impacto orçamentário acumulado de R\$ 33.420.663 ao longo de cinco anos. O demandante externo estimou que 1.263 pacientes seriam elegíveis para o tratamento no primeiro ano de incorporação, com uma participação de mercado variando de 20% a 80% ao longo dos cinco anos de análise. O impacto orçamentário incremental ao longo de cinco anos foi de R\$ 120.080.763. Em relação às recomendações das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá; o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido; o Scottish Health Technologies Group (SMC), da Escócia; o Haute Autorité de Santé (HAS), da França; e o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, apresentam recomendações favoráveis para o uso de ustequinumabe em pacientes com Doença de Crohn. No monitoramento do horizonte tecnológico, foram identificadas sete tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios: upadacitinibe, brazicumabe, guselcumabe, miriquizumabe, risanzumabe, etrasimode e ozanimode. Apenas upadacitinibe e risanzumabe possuem registro para a indicação nas agências FDA e EMA. Na sequência, foi iniciada a perspectiva do paciente. A participante, residente em Salvador (BA), compartilhou sua jornada ao ser diagnosticada com a doença de Crohn há 15 anos, destacando que tem utilizado imunobiológicos desde então. Ela enfatizou o impacto negativo da doença em sua vida e rotina diária, realçando como a doença afetou sua qualidade de vida. A paciente também compartilhou imagens de colonoscopias que, segundo ela, evidenciam a eficácia do medicamento na redução dos sintomas e remissão da doença. Ela relatou também não ter apresentado eventos adversos ao ustequinumabe. Em relação a outros tratamentos para a doença, a paciente explicou que não obteve sucesso com nenhum deles, e atualmente encontra-se assintomática, mantendo o uso contínuo do ustequinumabe. Quando questionada pela representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre a duração de cada tratamento anterior, a paciente não soube fornecer detalhes. Por fim, ustequinumabe, sua saúde estaria em risco e concluiu falando sobre a relevância do acesso ao medicamento pelo SUS. Posteriormente, o representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) questionou a paciente sobre o período necessário para entrar na fase de manutenção e a periodicidade do uso do

medicamento atualmente. A representante respondeu que faz uso do medicamento desde 2018 e, atualmente, administra doses a cada quatro semanas para manter sua condição estável. Em seguida, deu-se início à apresentação da especialista clínica, que ressaltou o aumento na prevalência da Doença de Crohn ao longo dos anos. No que diz respeito ao perfil dos pacientes, ela destacou que aproximadamente 30-40% são não respondedores primários aos tratamentos com medicamentos anti-TNF. Para aqueles que inicialmente respondem positivamente a esses tratamentos, 30% acabam perdendo a resposta ao adalimumabe, 33% ao infliximabe e 41% ao certolizumabe. O risco de perda de resposta aumenta 20,9% por paciente ao ano. Por fim, a especialista enfatizou que os pacientes que não respondem inicialmente aos medicamentos anti-TNF devem ser direcionados para tratamentos com mecanismos de ação diferentes. Aqueles que perdem a resposta a um anti-TNF podem considerar a transição para outro medicamento da mesma classe. Além disso, a especialista ressaltou que existem contraindicações para o uso de anti-TNF, tais como insuficiência cardíaca e condições desmielinizantes. Ela destacou a importância de agir dentro da "janela de oportunidade" (que ocorre entre 18 e 24 meses após o diagnóstico) para evitar danos irreversíveis. Após a conclusão da apresentação, a representante da SECTICS perguntou à especialista sobre o significado clínico da perda de resposta secundária aos medicamentos anti-TNF. A especialista explicou que essa perda de resposta pode ocorrer devido à formação de anticorpos contra o medicamento ou ao desenvolvimento de uma via inflamatória alternativa. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) perguntou se a especialista considera o tema em análise como uma demanda não atendida e se é possível retornar ao tratamento convencional após falha aos anti-TNF. A especialista enfatizou que, em sua opinião, essa é, de fato, uma demanda não atendida, e que quando os pacientes necessitam de imunobiológicos é porque não obtiveram resposta satisfatória com o tratamento convencional. Após uma revisão do impacto orçamentário apresentado pelo NATS, o representante da SAES observou que considera mais apropriado o market share apresentado na demanda externa, no que diz respeito aos pacientes com contraindicação aos anti-TNF. Isso se deve ao fato de que, para esses pacientes, o ustekinumabe representaria a única alternativa de tratamento. Por outro lado, o representante da SAES considerou adequado o market share apresentado na demanda interna, para pacientes com intolerância ou falha no tratamento com anti-TNF. Uma vez que o comitê não tinha mais dúvidas a serem esclarecidas com a especialista, o tema foi encaminhado para discussão entre os membros. A representante da SECTICS resumiu as principais discussões que ocorreram a respeito do tema. O representante da SAES mencionou a possibilidade de se buscar uma proposta de redução de preço com a fabricante do medicamento, visando tornar o perfil econômico mais favorável. Ele também expressou a convicção de que, apesar das significativas diferenças em custo-efetividade entre o ustekinumabe e os anti-TNFs avaliados, de acordo com as informações da especialista clínica, os profissionais que atendem esses pacientes têm consciência da importância da prescrição criteriosa desses medicamentos. Além disso, ele acredita que o gerenciamento das opções de tratamento seria facilmente viabilizado dentro do PCDT. A representante da SECTICS enfatizou a importância da redução do preço do medicamento como um requisito fundamental para sua possível incorporação. Por sua vez, a representante

do CNS salientou que não havia dúvidas quanto à relevância do medicamento e seus benefícios clínicos, mas também expressou seu apoio à redução do preço. O representante da ANVISA também se pronunciou a favor da redução de preço para que a incorporação fosse viável. Diante desse cenário, os membros do comitê deliberaram por unanimidade que o tema deveria ser submetido à consulta pública com uma recomendação preliminar desfavorável. Todos os participantes presentes afirmaram não ter conflitos de interesse relacionados ao tema em discussão.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 123ª Reunião da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave.

Apreciação inicial do do acetato de octreotida e lanreotida para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Título do tema: Acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais

Tecnologia: Acetato de octreotida de liberação prolongada e Acetato de lanreotida de liberação prolongada.

Indicação: Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide)

Solicitação: Incorporação

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

ATA: A reunião iniciou com a apresentação do Nats o qual contextualizou sobre a indicação da proposta do uso do acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide). Explicado que o tumor neuroendócrino é uma neoplasia das células secretoras do sistema neuroendócrino o qual é prevalente em várias partes do corpo, mas principalmente no trato gastrointestinal, pulmão, brônquios, timo e pâncreas. Suas principais manifestações clínicas são rubor súbito de face, pescoço e colo, diarreia secretória, dor abdominal, cardiopatia carcinoide e sibilos, ressaltado que 50% dos pacientes apresentam metástase no momento do diagnóstico e que geralmente a sobrevida global desses pacientes são melhores do que em outras neoplasias, que a taxa de sobrevida em cinco anos pode variar entre 51% a 80%. Sobre o tratamento, foi explicado que em primeira linha é utilizado os análogos de somatostatina (lanreotida e octreotida) e em segunda linha utilizada embolização hepática, radioablação, interferona alfa, everolimo, aumento da dose do análogo da

somatostatina ou terapia com radioisótopos, ressaltado que não há procedimento específico para o tratamento da síndrome carcinoide. Explicado que o acetato de lanreotida (subcutânea profunda) e acetato de octreotida (intramuscular profunda) de liberação prolongada tem ação semelhante a somatostatina, entretanto com uma duração maior, inibindo a secreção de peptídeos vasoativos. Apresentado a PICO realizada e discutido os oito estudos encontrados durante a busca realizada, apresentado que as evidências dos estudos variaram de baixa a muito baixa, e que há agências internacionais que recomendam o uso dessas tecnologias para o tratamento das síndromes carcinoideas. Após foi apresentado o preço proposto para a incorporação, avaliação econômica e o impacto orçamentário, relatado que foi realizado uma análise de custo-efetividade e um modelo particionado, relatado que após a progressão todos os pacientes tem uma sobrevida livre de progressão sem diferenças estatísticas, que o ICER (Razão de Custo-Efetividade Incremental) é de aproximadamente R\$ 560 mil em relação a não tratar com lanreotida e um ICER de aproximadamente R\$ 200 mil da octreotida em relação a lanreotida, apresentado as análises de sensibilidade realizadas e relatado que em todas as análises o ICER apresentou resultado acima do estipulado para o limiar de custo efetividade de doenças raras. Relatado que para o impacto orçamentário foi realizado uma medida epidemiológica, e que o impacto da octreotida em cinco anos pode ser de aproximadamente R\$224 milhões e que para a lanreotida em cinco anos pode ser de aproximadamente R\$114 milhões, demonstrado que para ser uma incorporação efetiva o preço das tecnologias deveria ser reduzido em torno de 50% para octreotida e 70% para lanreotida. Após foi apresentado o MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) relatado a estratégia de busca a qual foi identificado duas tecnologias, uma sem registro na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e outra a qual consta registro desde 2019. Após a especialista relatou que para todo paciente com tumor neuroendócrino bem diferenciado, que tem a doença avançada, existe uma recomendação de guidelines internacionais e nacionais, que esses pacientes usem em primeira linha os análogos de somatostatina e que há dois grupos de pacientes, os funcionantes e os não funcionantes, os que apresentam a doença funcionante o uso de octreotida e lanreotida tem como objetivo principal melhorar a qualidade de vida dos pacientes e ganhar em termos de sobrevida global, embora não há dados de sobrevida global para esses tumores neuroendócrinos por ser uma doença indolente, esses pacientes acabam recebendo várias linhas de tratamento ao longo da sua vida e essas terapias que são utilizadas ao longo do tempo contribuem para o ganho de sobrevida global. Relatou que a qualidade de vida desses pacientes é bem ruim caso eles não utilizem os análogos de somatostatina, relatado que não existe um medicamento melhor que possa remanejar esses sintomas. Após colaborador do Nats perguntou a especialista que para o impacto orçamentário foi considerado que os pacientes progrediam ou morriam e por isso eles paravam a medicação, mas os médicos tinham a opção de continuar o tratamento mesmo nos pacientes que progridem, e questionou, como não há outra opção se o cálculo está subestimando o impacto orçamentário porque os pacientes vão progredir e os médicos irão continuar prescrevendo esses medicamentos. Especialista explicou que é um tratamento que vai até o fim da vida para os pacientes que apresentam a síndrome funcionante e que para esses pacientes é obrigatório continuar o tratamento, informou que se parar a utilização desses

medicamentos o paciente começa a apresentar os sintomas da síndrome funcionante e apresenta uma qualidade de vida muito ruim, já para os pacientes que apresentam a uma doença não funcionante não necessariamente precisa continuar com o uso da lanreotida e da octreotida. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) questionou a especialista sobre o horizonte tecnológico que foi estabelecido com base no uso de acompanhamento desses pacientes de até 70 meses e perguntou na prática clínica, por quanto tempo esses pacientes utilizam esses medicamentos, especialista explicou que para os pacientes com doença funcionante é durante toda a sobrevida do paciente e que para os com doença não funcionante seria em torno de 2 a 3 anos. Representante da SECTICS perguntou sobre os pacientes não funcionantes, se eles não apresentam os sintomas exacerbados e perguntou qual o percentual de pacientes que apresentam a doença não funcionante. Especialista ressaltou que é a maioria dos pacientes, em torno de 60 a 70% dos pacientes com tumores neuroendócrinos são não funcionantes e que esses pacientes apresentam sintomas, mas não relacionados a produção hormonal e colaboradores do Nats esclareceu que a PICO foi para pacientes funcionantes. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) questionou sobre os desfechos elencados, que além dos dados de sobrevida global outro desfecho foi a melhora parcial ou completa da diarreia, se do ponto de vista clínico como é considerado o alcance dessa melhora parcial desse quadro sintomático. Especialista explicou que observa uma importante redução desses sintomas, que em alguns pacientes essa diarreia não zera mas há uma melhora substancial, é notório que os pacientes melhoram da síndrome funcionante, colaborador dos Nats esclareceu também que cada estudo apresentado apresenta de uma forma diferente, uma definição para a avaliação dessa melhora do quadro diarreico. Representante da SECTICS relatou que já há um percentual de pacientes que utilizam octreotida e lanreotida e demais quimioterapias e que a fala da especialista foi demonstrada que na primeira linha são utilizados os análogos de somatostatina, que são esses dois medicamentos que estão sendo avaliados e que depois na sequência é associado a quimioterapia convencional. Especialista explicou que para essa avaliação são pacientes que apresentam um tumor que já é bem diferenciado, que na teoria esses pacientes com tumores diferenciados jamais deveriam receber quimioterapia principalmente as que são a base de cisplatina e etoposídeo, a única exceção para usar essa quimioterapia em tumor bem diferenciado é se o tumor primário for de pâncreas. Após técnica do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) questionou sobre o modelo econômico, se o desfecho melhora da diarreia não está sendo valorizado, especialista explicou que pode acontecer o crescimento do tumor a despeito do uso do análogo, porém pode haver o controle da síndrome funcionante, a progressão também pode ser o tamanho do tumor e não apenas dos sintomas da síndrome funcionante e que com o uso da medicação espera-se uma melhora na sobrevida também, não apenas melhoras nos sintomas diarreicos mas também de controlar o crescimento do tumor. Representante da SECTICS perguntou sobre o levantamento do que já é utilizado no SUS (Sistema Único de Saúde), a octreotida é a mais utilizada, e especialista respondeu que sim, que se octreotida é utilizada em 35% dos pacientes a lanreotida é utilizada em 15% e que provavelmente seja por questões de custo, já que clinicamente elas não apresentam diferença.

Especialista ressaltou também que há uma questão temporal, que a lanreotida demorou mais para ser disponibilizada no País. Técnica do DGITS perguntou ao colaborador do Nats, se o horizonte de 70 meses seria para a progressão, pois considerando que o medicamento continuará a ser usado após os 70 meses, ficou com dúvida se essa informação foi considerada no modelo, porque os pacientes vão utilizar para além da progressão. Colaborador do Nats explicou que a parcela do custo não influencia, porque a diferença de custo a partir dos 70 meses será igual, mas com relação a efetividade pode ser que exista um incremental de evitar diarreia de um medicamento em relação ao outro após os 70 meses, de modo que esses valores possam estar um pouco superestimados. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) questionou sobre as outras recomendações internacionais de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde) sobre as incorporações, que os desfechos são diferentes e relatou que não entendeu por que uma agência incorporou apenas para tumores não funcionantes ou significa que já estava incorporada para os funcionantes. Colaborador do Nats relatou que as buscas nessas agências são realizadas pelo nome das tecnologias e que durante a busca apareceu informações apenas para tumores não funcionantes. Representante da SECTICS questionou sobre o modelo e a surpresa com o valor da efetividade incremental e gostaria de entender porque apresentou um valor alto, se o desfecho principal foi a diarreia ou a sobrevida livre de progressão. Colaborador do Nats relatou que com a redução da diarreia ganha em utility mas no final esses ganhos em QUALY (Anos de Vida Ajustados a Qualidade) de redução de alguns eventos de diarreia acaba se tornando um ganho pequeno, que para a sobrevida global foi considerada a mesma para octreotida e lanreotida, que o ganho é na progressão da doença, na penalização de utility foi colocado os dados de episódio de diarreia, representante da SAES complementa sobre como foi realizada a perspectiva de impacto em 5 anos em valores altos, porque agora entendemos que mesmo na progressão o paciente terá indicação de uso e pede para os colaboradores do Nats esclareça como que esses valores foram alcançados considerando a diferença do valor que já é pago hoje e o valor do tratamento de lanreotida, que não é muito diferente, e o número de paciente parece que é muito pequeno. Colaborador do Nats esclareceu que para o custo do tratamento está incluindo o valor da quimioterapia e o valor da lanreotida ou octreotida, não foi considerado que deixa de fazer um pelo outro, o paciente utilizaria os dois, quimioterapia mais um dos medicamentos avaliados. Representante da CNS questionou se hoje já tem um gasto e representante da SECTICS relatou que sim, que o gasto padrão é o considerado da tabela de R\$ 1.062 e que pelo esclarecimento da especialista não usaria os dois em conjunto, quimioterapia mais lanreotida ou octreotida. Representante da CNS (Conselho Nacional de Saúde) salientou que nesse momento seria interessante encaminhar a consulta pública desfavorável a incorporação, para análise do que virá durante a consulta pública. Representante da SAES salientou que lanreotida já foi avaliada em 2017 para uma indicação menos específica e que na época a decisão de não incorporação foi para não haver uma criação de um procedimento novo na tabela de modo que quaisquer descensos entre o que é pago pelo serviço e o valor de tabela do SUS seriam revistos posteriormente. Colaborador do Nats esclareceu que os medicamentos citados são incorporados para acromegalia e não para tumores neuroendócrinos. Representante da CNS relatou que há muitas dúvidas e informações divergentes

e questionou a representante da SECTICS que essa demanda deve voltar com mais informações para que os membros do Comitê tenham condições de fazer alguma recomendação para seguir para consulta pública. Representante da SECTICS questionou quais essas informações e representante da CNS esclareceu que seria sobre os tratamentos, qual de fato é utilizado, considerando que houve fala de tratamento concomitante com quimioterapia e que há tratamento individualizado, ou quimioterapia ou os análogos de somatostatina, e representante da SECTICS relatou que houve o entendimento que é utilizado em primeira linha apenas os análogos da somatostatina. Colaborador dos Nats relatou que não pode retirar a quimioterapia do modelo pois não se pode garantir que o médico não utilizará desse procedimento para o tratamento desses pacientes além da octreotida e lanreotida, relataram que nas APACs (Laudo Médico para Procedimentos de Alta Complexidade) tem a utilização de até quatro medicamentos, relataram que na análise de sensibilidade o custo com a quimioterapia variou muito pouco e que não há muita mudança no ICER. Representante da SAES relatou que o que a defensoria pública gostaria era de uma manifestação da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) considerando que já havia o conhecimento de uma avaliação previa, para uma indicação parecida, no sentido de ter essa recomendação expressa, considerando que algumas das recomendações prévias na área da oncologia foram no sentido de evitar mencionar a incorporação considerando a quantidade disponível que é a assistência oncológica no SUS, assim talvez a defensoria espera que haja uma recomendação expressa nesse sentido porque sabemos que na prática esses medicamentos análogos já são utilizados no tratamento desses pacientes e que é mais no sentido de ter segurança com relação as questões da avaliação econômica. Relatou que aparentemente é uma condição ultrarrara para a qual não existe nem limiar de custo efetividade estabelecido e por mais que façamos o exercício de entender melhor o modelo econômico integralmente baseado no desfecho de sobrevida livre de progressão ou a redução dos episódios de diarreia está se avaliando mais um quadro sintomático, qualidade de vida, talvez pode melhorar essas análises com esses desfechos mais relacionados a qualidade de vida e a redução dos quadros de diarreia na avaliação econômica e analisar se pode melhorar a razão de custo efetividade, mas que deve haver um entendimento da magnitude da redução do número de evacuações independentemente da progressão, considerando que o medicamento é mantido mesmo após a progressão e a sua percepção é de que há uma incerteza sobre o impacto financeiro, porque uma vez realizada a recomendação irá refletir em uma necessidade de rever os valores pagos pelo procedimento na tabela, que essa incerteza no impacto financeiro a médio e longo prazo por algumas razões. Relatou que em alguns casos não foram considerados que esses pacientes não continuariam a fazer o uso após a progressão e também há dúvidas de que 30% no quinto ano ainda estariam em uso, pois estariam vivos e não teriam progredido a doença e teriam a indicação de manter o uso dos medicamentos e como esse aumento cresce ano a ano, qual seria o impacto daqui há 10 anos e relatou que gostaria de ouvir manifestação do fabricante no sentido de entender um pouco do público alvo, se tem uma proposta de preço e nesse sentido, sobre a insegurança da análise econômica declarou o voto como desfavorável. Representante da SECTICS relatou que o modelo precisa ser revisto em alguns pontos, porque não parece que está refletindo o que se tem em

termos de eficácia, em termos de custo incremental com a comparação e acredita que a análise esteja equivocada em usar a quimioterapia nos dois braços, que um braço deveria ser a lanreotida e octreotida e o outro braço a quimioterapia convencional, pois nas premissas do modelo, o QALY está com as premissas dos episódios de diarreia o que traz um denominador muito pequeno, como se tem uma sobrevida livre de progressão e que para câncer já traz um QALY maior, questiona se há dados nos estudos que poderia trazer essas informações. Colaborador do Nats relatou que tem uma diferença e que é uma diferença de 0,1 ponto entre o paciente progredido e o não progredido. Representante da Anvisa destacou sobre a discussão, se está considerando que utiliza os análogos com a quimioterapia ou sem, mas que a indicação do medicamento é basicamente sintomática e que tem a impressão que não tem atuação no tumor propriamente, porque esses medicamentos são hormônios, e que para esse caso seria inespecífico, seria para aliviar sintomas, sobretudo a diarreia, e acredita que não tem muito relação com sobrevida livre de progressão e representante da SECTICS relatou que entendeu diferente com a fala da especialista, que os medicamentos também são utilizados no tumor não funcionante e representante da Anvisa relatou que na bula do medicamento é informado que não é um medicamento antitumoral que é uma atuação sintomática especialmente de diarreia e relatou que a consulta pública pode trazer mais subsídios para a avaliação. Representante da SAES salientou que a especialista colocou a utilização do medicamento com as duas finalidades, mas entendeu a observação de parecer que o desfecho mais relacionado a qualidade de vida fica um pouco valorizado frente ao desfecho de sobrevida livre de progressão, tendo em vista um tratamento paliativo, assim como contemplar dentro dessa avaliação econômica o ponto de vista de qualidade de vida, quão significativo e quão relevante é essa redução no número de diarreia independente da progressão do tumor. Técnica do DGTIS relatou que é um pouco além disso que é um tumor muito complexo e que essas informações precisam ser trazidas pelo especialista, pois os medicamentos atuam na fisiopatologia da doença por outros mecanismos, outras vias, considerando ser uma doença multifacetada. Após discussão os membros encaminharam com recomendação desfavorável solicitando que no retorno de consulta pública os colaboradores do Nats tragam novos elementos relacionados a doença, uma revisão do modelo econômico e que especialista detalhe mais sobre a doença. Representante da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) informou que em uma busca rápida no Nice (National Institute for Health and Care Excellence) a suspensão de recomendação em 2016 foi devido a um pedido de complementação de informações que a empresa não conseguiu trazer novas evidências e devido a essa dificuldade em 2022 o NICE descontinuou o estudo. Representante do Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) solicitou trazer também no retorno de consulta pública representante da Sociedade Brasileira com mais subsídios científicos e Representante da SECTICS salientou sobre a necessidade de notificar as empresas para a possibilidade de uma oferta de preço.

Recomendação final: Os membros do plenário, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do acetato de lanreotida e acetato de octreotida

de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Apreciação inicial da ampliação de uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças prematuras com idade gestacional (IG) de 29 a 31 semanas e seis dias

Título do Tema: Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias

Tecnologia: Palivizumabe

Indicação: Prevenção da doença grave causada pelo VSR

Solicitação: ampliação

Demandante: AstraZeneca do Brasil LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, sem nenhuma declaração de conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias. O comitê considerou que o *market share* deveria refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS e que há margem para redução no preço proposto para a tecnologia, visto que a mesma já está incorporada.

Consulta Pública (CP) nº 36/2023, disponibilizada no período de 23/08/2023 a 11/09/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 36/2023 pelas técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: A empresa demandante iniciou sua participação dando a palavra ao médico pediatra vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações, o qual apresentou dados epidemiológicos sobre a infecção causada pelo vírus sincicial respiratório. Na sequência, a gerente de estratégia de valor em saúde falou a respeito da atualização no preço do medicamento, em atendimento ao solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos, e mostrou os resultados atualizados do impacto orçamentário e da avaliação econômica. A técnica da CITEC/DGITS fez a apresentação dos resultados da CP referente ao formulário de contribuições de experiência e opinião, o qual contou com 429 contribuições. A técnica da CGATS/DGITS fez a apresentação dos resultados da CP referente ao formulário de contribuições técnico científicas, para o qual foram recebidos 595 formulários. Também apresentou os dados atualizados da avaliação econômica e do impacto orçamentário com a redução no preço do medicamento em 12% para ambas as apresentações. Com o valor do preço em R\$ 2.355,65 a RCEI ficou em R\$ 71.309,25 e o impacto orçamentário com *market share* iniciando em 50% e chegando a 90%, ficou em R\$ 359 milhões em 5 anos. A técnica da CMTS/DGITS apresentou dados

da revisão de estudos observacionais conduzidos no Brasil após a incorporação de palivizumabe. Os dados apresentados não foram suficientes para determinar como se deu a utilização/adesão ao uso de palivizumabe desde sua incorporação. Também houve a participação de uma médica especialista em neonatologia, a qual expressou preocupações sobre a inequidade causada pelo uso ampliado de palivizumabe em estados para os quais a Secretaria de Estado de Saúde acrescentou critérios de elegibilidade ao protocolo do Ministério da Saúde. Também destacou a importância do uso racional, definindo claramente quem serão as crianças elegíveis e como a rede fará para minimizar o desperdício de frascos, uma vez que a validade do medicamento após aberto, é de apenas 3 horas. Acrescentou sua opinião sobre limitações existentes para que as crianças acessem os centros de imunização, dentre eles, o transporte, visto que os prematuros necessitam de transporte exclusivo. Na sequência, os membros do Comitê iniciaram a discussão sobre o tema. A suplente do CONASEMS manifestou seu apoio à fala da médica sobre o transporte individualizado das crianças prematuras. O suplente da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) comentou sobre a cobertura de uso de palivizumabe na saúde suplementar, a qual cumpre exatamente o que está estabelecido na portaria nº 53 de 2012. O suplente do Conselho Nacional de Saúde (CNS) manifestou interesse em saber quais foram os valores de *market share* atribuídos na ocasião da primeira análise para incorporação em 2013. Adicionalmente, a titular da SECTIS solicitou ao representante do DAF se haveriam dados de quantidade de pacientes que utilizaram o medicamento ou se há apenas os valores de aquisição. O suplente do CNS solicitou se haveria no relatório de 2012 a quantidade de crianças estimada e quantidade de frascos estimados para confrontar com a quantidade de frascos que foi efetivamente adquirido nos anos seguintes. Manifestou sua preocupação em saber como ficou a incorporação, se os dados se consolidaram ou não. A técnica da CMTS acrescentou que não há dados confiáveis sobre o uso do medicamento desde a incorporação para saber como se deu a difusão. Não há dados de uso para confrontar com os dados das compras, até porque, a depender do modelo de compra e distribuição do medicamento, os dados de usuários não são disponibilizados. Por fim, a técnica da CGATS apresentou os dados do *market share* utilizados nos cálculos do impacto orçamentário para a decisão de incorporação em 2012. Para finalizar a votação, a titular da SECTICS reapresentou os valores da RCEI de R\$ 71 mil, impacto orçamentário de R\$ 329 milhões em 5 anos (sem reaproveitamento do frasco). A conclusão foi de que não houve mudanças representativas desde a reunião inicial. O suplente da SAES reiterou a fala da SECTICS e dos demais participantes em relação à falta de evidência da efetividade do medicamento desde sua incorporação, obscurecendo a decisão baseada em um impacto orçamentário tão elevado, e uma tecnologia que não se mostrou custo-efetiva. O suplente da ANS destacou que, na saúde suplementar, o uso de palivizumabe segue o protocolo do MS e que, ao ampliar o uso no SUS, haverá a ampliação na saúde suplementar também. Consolidando os motivos para não incorporação, a titular da SECTICS, apoiada por todos os membros do Comitê presentes, informou que a recomendação final é de não incorporação, com os seguintes motivos: ausência de dados suficientes sobre a efetividade após a incorporação em 2012 que subsidiem a ampliação de uso, questões econômicas e de implementação.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04/10/2023, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a não incorporação de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 854/2023.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alexandre Martins de Lima	SE/MS
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Daniel Simões Coelho	SESAI/MS
Débora Raymundo Melecchi	CNS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Maria do Carmo Andrade Filha	SESAI/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Pâmela Rodrigues Pedroso	SE/MS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Rachel Riera	NATS

05 de outubro de 2023

Membros do Plenário

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

Ausentes: AMB, ANS, SESAI, CONASEMS e NATS

Apreciação inicial da vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada) para prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

Título do tema: vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada) para prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

Tecnologia: Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada).

Indicação: Prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Takeda Pharma Ltda

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, o Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis (DPNI), da SVSA/MS, apresentou a avaliação da área técnica.

ATA: Inicialmente, os colaboradores do Nats-INC contextualizaram a dengue e seus aspectos epidemiológicos no Brasil. Nesse sentido, foram apresentadas as vacinas contra dengue disponíveis no mercado, com foco na TAK-003 (Qdenga®), que é a tecnologia pleiteada pela Takeda nesta demanda. Esta vacina deve ser aplicada em duas doses, com intervalo de três meses, tem indicação para a prevenção de dengue por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos de 4 a 60 anos, independente de exposição prévia, e o valor unitário proposto pela empresa foi de R\$ 170,00 por dose. Na busca pelas evidências, das seis referências encontradas, quatro eram publicações sobre eficácia e se referiam ao mesmo estudo (TIDES – DEN-301), ao longo da condução do ensaio. Destacou-se que a vacina se mostrou eficaz contra todos os sorotipos nos indivíduos soropositivos. Por outro lado, só foi observada eficácia para os indivíduos soronegativos contra os sorotipos 1 e 2, mas não para o 3 e 4, havendo dados inconclusivos para esses dois últimos. Ressaltou-se, entretanto, que poucos casos pelos sorotipos 3 e 4 foram observados no mundo, de maneira geral, inclusive no Brasil, havendo assim um pequeno número de pacientes desses tipos para serem estudos na utilização da vacina. Os estudos também demonstraram que a vacina foi considerada segura. Quanto à avaliação da certeza da evidência, todos os desfechos foram julgados como de certeza moderada, segundo o GRADE. Na avaliação econômica, foram observadas diversas limitações no modelo do demandante, fazendo com que o Nats-INC apresentasse

um outro modelo econômico elaborado pelo próprio grupo. Assim, verificou-se uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 58.622,04/QALY ganho. Além disso, calculou-se que para a RCUI ficar dentro do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY, a dose da vacina deveria custar R\$ 119,95 (redução de cerca de 29,4% no preço). Para a estimativa do impacto orçamentário foram consideradas duas subpopulações de acordo com a faixa etária (4 a 5 anos e 59 a 60 anos) e três cenários de acordo com o percentual de aceitação de vacinação (melhor 25%, intermediário 72% e pior cenário 100%) além da eficácia da vacina na redução de risco para infecção e hospitalização. No cenário intermediário, o impacto orçamentário incremental em cinco anos ficou estimado entre R\$ 4,58 bilhões (4 a 5 anos) e R\$ 3,85 bilhões (59 a 60 anos). Ao final de sua apresentação, o Nats-INC pontuou duas incertezas que considerou pertinentes para a discussão: o custo real da vacinação, considerando os diferentes contextos no Brasil; e a estimativa de subnotificação mais confiável. Na sequência, a técnica do DGITS apresentou o Monitoramento do Horizonte Tecnológico, no qual foram identificadas duas vacinas: a Dengvaxia, a qual já está registrada na Anvisa desde 2015 e é restrita a pessoas com diagnóstico anterior de dengue residentes em áreas endêmicas; e a TetraVax-DV, que está em fase 3, envolvendo pessoas entre 2 e 59 anos, sem registro no FDA, EMA e Anvisa, mas com previsão de conclusão dos estudos em 2024. Finalizando a rodada de apresentações, o Diretor do DPNI reforçou alguns pontos demonstrados pelo Nats-INC anteriormente e destacou incertezas importantes, do ponto de vista do DPNI, como a eficácia da vacina, especialmente relacionada aos sorotipos 3 e 4; queda da eficácia com o tempo; custo da vacina considerado elevado; e população proposta para ser vacinada (4 e 55 anos). Dessa forma, o DPNI entendeu que os parâmetros utilizados no modelo do demandante não dialogam com a realidade brasileira e que o esquema proposto não atende às necessidades brasileiras. Além disso, reforçou a importância das ações de vigilância e controle vetorial; a necessidade de um preço adequado à realidade brasileira e ao SUS; inserção da vacina em uma estratégia nacional, considerando a possibilidade de transferência de tecnologia e aumento de produção. Dessa forma, seria viabilizado um avanço escalonado, acompanhado de uma farmacovigilância intensificada e ativa. Na discussão do Comitê, foram reforçadas algumas incertezas sobre a demanda, principalmente quanto ao quantitativo de doses da vacina que a Takeda, empresa fabricante, teria capacidade de entregar ao SUS, já que esse dado não foi explicitamente apresentado em seu dossiê; estimativa dos casos de dengue, potencialmente subestimando os números no Brasil; os custos considerados no modelo econômico, que pareceram superestimados em termos de tratamento, hospitalização e gravidade da doença e levaram a uma RCUI bem menor do que aquela estimada pelo Nats-INC; o custo real da vacinação; e a estimativa de subnotificação mais confiável, como pontuado anteriormente pelo Nats-INC; e a estratégia de vacinação na população brasileira considerada mais adequada, em termos de eficiência. Com destaque à necessidade de se saber, por parte da empresa, sobre a quantidade de doses da vacina que o fabricante pode fornecer ao SUS, o que impacta diretamente na estratégia de vacinação a ser desenhada pelo PNI, o Comitê entendeu que faltam elementos para emitir uma recomendação sobre o tema. Dessa forma, sugeriu-se que a empresa seja oficiada para que informe esse quantitativo de doses que teria capacidade de ofertar e, a partir disso, o DPNI apresente uma estratégia de

vacinação que considera mais adequada no contexto atual. Não havendo mais questionamentos ou comentários, o Comitê de Medicamentos da Conitec deliberou que o tema retorne com a apresentação das informações adicionais mencionadas.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade solicitar informações adicionais sobre o tema, para que a matéria volte a ser apreciada pelo Comitê posteriormente.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alexandre Martins de Lima	SE/MS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Débora Raymundo Melecchi	CNS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eudes Barroso Vieira	SAPS/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS