

Ata da 124ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

08 de novembro de 2023

Membros do Plenário

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

Ausentes: NATS, SAPS/MS e SE/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 mepolizumabe 100 mg/mL solução injetável para o tratamento de pacientes com eosinofílica grave refratária entre 6 e 17 anos de idade.

Tecnologia: Mepolizumabe 40 mg e 100 mg na apresentação subcutânea.

Indicação: Tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

Solicitação: Ampliação de uso.

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

Apresentação: Pareceristas dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (Uniso) e do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz-Brasília (PEPTS/Fiocruz-Brasília) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), além da médica especialista convidada pelo DGITS.

ATA: A colaboradora da Uniso destacou os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da asma, considerada a doença crônica mais comum entre as crianças, informou que os medicamentos para o tratamento da asma são divididos em controladores, como os corticoides inalatórios (CI) e orais (CO), os broncodilatadores beta-2 agonistas de longa duração (LABA) e o imunobiológico anti-IgE, e de alívio, como os beta-2 agonistas de curta duração (SABA), ressaltou que a gravidade da asma está relacionada com a quantidade de medicamento que o paciente utiliza para alcançar e manter o seu controle, confirmou a indicação em bula do mepolizumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave refratária em crianças com idade superior à seis anos e lembrou que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma recomenda o uso do mepolizumabe em pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária associado a CI e LABA. Com relação às agências internacionais, a da França e a da Alemanha aprovaram o uso do mepolizumabe como tratamento complementar em crianças acima de seis anos, enquanto a do Reino Unido, a da Escócia e a do Canadá ainda não emitiram recomendações para a faixa etária de 6 a 17



anos. A síntese da evidência clínica, oriunda de um ensaio clínico randomizado avaliado como de baixo risco de viés e que considerou o mepolizumabe de 40 mg para crianças de 6 a 11 anos e de 100 mg para indivíduos de 12 a 17 anos, aponta que o mepolizumabe associado à CI e LABA é eficaz na redução do número de exacerbações de asma (0,27), com alta qualidade da evidência, e possui bom nível de segurança, com moderada qualidade da evidência, em relação ao placebo associado a CI e LABA ao longo de 52 semanas de tratamento. Com relação à evidência econômica, o colaborador da Fiocruz esclareceu que o custo unitário do mepolizumabe de 40 mg foi de R\$ 2.763,24, com base na CMED, e o custo unitário do mepolizumabe de 100 mg foi de R\$ 4.756,28, com base na SIGTAP, na avaliação econômica (AvE) e na análise de impacto orçamentário (AIO). Na AvE, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 660.778,21 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e de R\$ 141.608,40 por exacerbação evitada, apresentando a utilidade da terapia padrão com CI e LABA e o custo do mepolizumabe como as variáveis mais impactantes no modelo, conforme análise de sensibilidade determinística. Todos os cenários simulados na análise de sensibilidade probabilística apresentaram uma RCEI superior a R\$ 120 mil por QALY. A AIO aponta um incremento de aproximadamente R\$ 27 milhões em cinco anos, para uma estimativa populacional epidemiológica e por demanda aferida de 184 pacientes ao ano, podendo variar em cerca de R\$ 13 milhões a R\$ 33 milhões em cinco anos, a depender do market share proposto. De acordo com a colaboradora do DGITS, foram detectadas quatro tecnologias no monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), o benralizumabe, com registro para crianças acima de 12 anos no FDA, o dupilumabe, com registro para crianças acima de 12 anos no FDA, EMA e Anvisa, o depemoquimabe e o dexpramipexol. O benralizumabe é recomendado para pacientes adultos pelas agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do Reino Unido e do Canadá e o dupilumabe é recomendado para crianças de 6 a 12 anos pela agência de ATS do Canadá e para crianças com 12 anos ou mais pela agência de ATS do Reino Unido. Todas as tecnologias possuem estudo de fase 3 em andamento para pacientes com asma eosinofílica grave a partir de 12 anos, com exceção do benralizumabe onde a população inclui pacientes entre 6 e 18 anos. Na perspectiva do paciente, a representante relatou que o seu filho apresentou bronqueolite logo ao nascer, necessitando de internações e sofrendo com sucessivas crises respiratórias, incluindo um quadro de pneumonia, até o diagnóstico de asma grave, que o seu filho já utilizou muitos medicamentos, como CI e CO, e continuou passando por várias crises e necessitando de internações, que posteriormente o seu filho apresentou melhora por cerca de dois anos com a utilização do omalizumabe e que em março deste ano foi prescrito o mepolizumabe devido à regressão no estado de saúde do seu filho. Declarou que consegue o mepolizumabe por meio da judicialização, que o seu filho vem apresentando evolução e que neste período lidou com uma crise respiratória em sua própria casa com o auxílio do salbutamol. Questionada, a representante afirmou que o seu filho não apresentou eventos adversos com o mepolizumabe, que atualmente o seu filho também utiliza o brometo de tiotrópio, o montelucaste e a associação de salmeterol e fluticasona, que o seu filho apresentava cerca de quatro crises e três internações por ano, que a administração do mepolizumabe subcutâneo ocorre uma vez por



mês por meio do plano de saúde, que, durante o uso do omalizumabe, o seu filho permanecia apresentando cansaço diante de esforços físicos comuns às crianças da sua idade. No monitoramento do preço da tecnologia, foi comunicado pela colaboradora do DGITS que o mepolizumabe fora incorporado em 2021 para pacientes adultos com asma eosinofílica grave sob uma proposta de preço de R\$ 1.500,00, equivalendo a 74,9% de desconto sobre o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de 18% da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) à época, que atualmente o valor corrigido do preço proposto seria de aproximadamente R\$ 1.800,00, considerando o mesmo percentual de desconto e a depender da apresentação do mepolizumabe, que o procedimento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP) para esta tecnologia possui o valor de repasse de R\$ 4.756,28, uma vez que pertence ao Grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, e que as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) têm adquirido o mepolizumabe por um preço aproximado de R\$ 2.000,00 a R\$ 3.000,00, a depender da apresentação, segundo dados do Banco de Preços em Saúde (BPS). O colaborador da Fiocruz informou que atualizando a AvE com os preços do mepolizumabe informados pelo DGITS a RCEI passaria para R\$ 395 mil por QALY, considerando a média ponderada de R\$ 3.000,00, e de R\$ 240 mil por QALY, considerando o valor de R\$ 1.888,82. Questionado, o colaborador da Fiocruz esclareceu que o omalizumabe não foi considerado como comparador na AvE devido a demanda ser específica para asma eosinofílica. Após declarar os seus conflitos de interesses, a especialista enfatizou que há no Brasil três medicamentos licenciados pela Anvisa para pacientes acima de seis anos e cinco para acima de 12 anos, embora no SUS há disponível um medicamento para esta faixa etária e dois para adultos, que a importância no tratamento das crianças passa pela própria qualidade de vida, como a dos pais ou a de seus cuidadores também, pelo seu desenvolvimento, pelo uso excessivo de medicamentos ao longo do tempo, como os corticoides, pelas complicações provenientes da asma, pelas comorbidades que tendem a surgir em seu ciclo de vida e pela possibilidade de bom prognóstico para algumas crianças, que poderiam não viver com a asma grave em sua vida adulta, que reconhece as limitações das AvE em considerar os danos causados à saúde das crianças com asma ao longo da vida, o que poderia tornar o mepolizumabe custo-efetivo, que a eficácia do medicamento na redução da exacerbação em crianças é menor do que em adolescentes e adultos, mas que atende por já reduzir as crises em 50% em um ano, segundo critérios da prática clínica, impactando proporcionalmente no uso de corticoides, nas internações e no óbito, que é esperado não ocorrer efeitos estatisticamente significativos na função pulmonar com o uso do mepolizumabe, dado que as crianças não manifestam este comprometimento como os adultos, que o objetivo é retardar a deterioração pulmonar ao longo do tempo, refletindo positivamente em sua vida adulta, que a população do estudo incluído na síntese de evidência possui características mais desafiadoras para o tratamento em comparação com a vida real, que o ponto de corte de 150 eosinófilos proposto neste estudo difere da sua recomendação de 300 eosinófilos, com vistas a alcançar melhores resultados de eficácia com o mepolizumabe, que o percentual de crianças com fenótipo eosinofílico e indicadas para a utilização do mepolizumabe é de 20 ao invés dos 40% indicados na AIO,



reduzindo a estimativa do impacto orçamentário, que no MHT poderia considerar o tezepelumabe, que é licenciado pela Anvisa e possui indicação para indivíduos com idade superior a 12 anos e para qualquer tipo de asma grave, independente do fenótipo, e que a AIO poderia considerar os pacientes que não respondem ao mepolizumabe, que seria aproximadamente 20%. A colaboradora do DGITS elucidou que a maioria das aquisições do mepolizumabe pelas SES não foi diretamente com a indústria farmacêutica, que a empresa solicitou a descontinuação da apresentação em pó liofilizado em abril do ano corrente e que o MHT não considerou o tezepelumabe por não possuir indicação específica para asma grave eosinofílica. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou sobre: (i) a estimativa de efeito de 0,27, em média, na redução do número de exacerbações do mepolizumabe podendo ser considerado como benefício marginal; (ii) o mepolizumabe não possuía indicação para crianças na ocasião da reunião de escopo da atualização do PCDT da Asma; (iii) a demanda atual de avaliação da ampliação de uso do mepolizumabe para a faixa etária de 6 a 17 anos de pacientes com asma eosinofílica grave foi do Comitê de Medicamentos durante a apreciação da Consulta Pública da atualização do PCDT da Asma no ano corrente; (iv) o limiar alternativo de custo-efetividade poderá ser considerado pela Conitec em doença acometendo criança e implicando redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade; (v) o dilema em recomendar o mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave e não recomendar para crianças; (vi) o percentual de 20 do fenótipo eosinofílico em crianças e da descontinuação de uso do mepolizumabe ao longo de um ano pelos pacientes não respondedores poderiam ser considerados na AIO; (vii) a solicitação à empresa que se pronunciasse sobre a possibilidade de apresentar uma proposta de preço para o mepolizumabe, considerando a demanda atual; (viii) os valores de aquisição do mepolizumabe pelas SES frente ao preço que a empresa propôs durante a apreciação da referida tecnologia para pacientes adultos pela Conitec; (ix) a ANS, de modo geral, também tem inicialmente avaliado as tecnologias para pacientes adultos, principalmente devido às indicações iniciais dos medicamentos e às dificuldades com as evidências disponíveis em crianças e (x) a ANS incorporou o mepolizumabe para asma eosinofílica grave e está avaliando o tezepelumabe para asma grave. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 124ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental e os resultados da análise de impacto orçamentário diante da estimativa populacional.



Apreciação inicial do omalizumabe 75 mg solução injetável para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA).

Tecnologia: Omalizumabe, na apresentação de 75 mg/mL solução injetável em seringa preenchida

Indicação: Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação: Parecerista do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: A discussão teve início com a abertura realizada pela representante da SECTICS. Durante sua introdução, em conjunto com a coordenadora da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS), a demanda em pauta foi contextualizada, ressaltando a importância de discuti-las de forma complementar devido à aprovação da versão de 150 mg anteriormente. Além disso, foi enfatizado que essas demandas inicialmente surgiram no contexto da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Asma. Na sequência o consultor técnico do DGITS iniciou a apresentação contextualizando a demanda que durante a 118ª Reunião da CONITEC, o Comitê de PCDT solicitou a avaliação da incorporação do medicamento omalizumabe 75 mg solução injetável para o tratamento de pacientes com para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), explicou sobre o fim da comercialização de pó liofilizado que gerou a demanda anterior e aprovação da solução injetável de 150 mg. Ao abordar sobre a incorporação da versão de 75 mg foi reforçado que Omalizumabe em solução injetável demonstrou ser bioequivalente à formulação liofilizada em termos de exposição sistêmica, apresentando propriedades farmacocinéticas similares à formulação liofilizada, além de alcançar redução semelhante da IgE livre no soro e também o fato de que seu uso é tão favorável quanto o da formulação liofilizada, com benefícios adicionais esperados em termos de tolerabilidade e facilidade de administração. O indicativo de preço apresentado foi no valor de R\$1.074,51. Usando de uma simulação com base nos dados apresentados pelo fabricante ainda em 2019, mas com preços atualizados, pode-se verificar em termos de impacto orçamentário, uma provável economia de recursos da ordem de R\$1.4 milhão no primeiro ano e R\$1.9 milhão no quinto ano, pelo simples fato de otimização de doses e minimização de desperdícios. Finda essa parte da apresentação o consultor ainda apresentou uma discussão pertinente necessária para andamento da demanda, relacionada a preços, assim sabe-se que omalizumabe é adquirido pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, com ressarcimento do Ministério da Saúde, conforme o acordo tripartite (Grupo 1B da assistência farmacêutica). O procedimento para este medicamento foi criado no SIGTAP em outubro de 2021, por isso só foi



considerada as compras a partir dessa data. No primeiro ano, em 2021, o preço médio de aquisição foi de R\$ 1.598,22, com ressarcimento de R\$ 1.835,20. Vale ressaltar que o fabricante do medicamento propôs o preço de R\$ 500,00, o que resultaria em descontos de 70% quando comparado ao PMVG 18%. No entanto, o desconto observado foi de 13%, reduzindo ainda mais nos anos seguintes. No segundo ano, o preço médio de aquisição superou o do SIGTAP. É importante destacar que o valor do SIGTAP é determinado pelo PMVG ou pela média ponderada dos preços praticados nas unidades federativas na época em que o procedimento foi criado (conforme a portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013). Isso pode resultar em diferenças entre o preço proposto no relatório da Conitec e no preço de compra, que pode se tornar desatualizado ao longo do tempo. A produção global do pó liofilizado para solução injetável foi interrompida em 2022, sendo substituída pela apresentação em solução injetável. Não houve avaliação econômica no relatório de recomendação, pois não se identificou diferença no PMVG entre as apresentações, entendendo-se que a nova apresentação não impactaria os gastos públicos. Além disso, não há distinção na apresentação dos medicamentos nos sistemas BPS, SIASG e SIGTAP, tornando difícil identificar qualquer diferença entre elas. A representante da SECTICS explicou da simplicidade da apresentação que não havia MHT e outras avaliações, chegando a comentar sobre a dificuldade do grupo 1B onde as secretarias possuem dificuldade de aquisição pelos preços propostos. Chega a questionar os rumos da demanda no sentido de diferença nos preços, com comportamento atípico em relação ao proposto na Conitec. A coordenadora de Monitoramento e tecnologias em saúde complementou com informações do BPS onde a fabricante foi a própria empresa e os preços se encontram acima do proposto. Na sequência o representante do Conselho Nacional de Saúde – CNS opinou no sentido de se chamar o fabricante para entender se houve alguma adversidade para elevação de preços e a necessidade de justificativa. Cita ainda sobre as justificativas que se tem quando do aumento de preços e informa que desincorporar não deve ser a saída, sugere pela explicação formal e de ofício. A outra representante do CNS opinou no sentido de publicizar as informações para que a sociedade civil tenha conhecimento que muitas vezes o desabastecimento é fruto de acordos não cumpridos. A representante da SECTICS se manifestou na mesma linha abordando a necessidade de se esperar do fabricante alguma manifestação sobre preços e fez assim o indicativo de remeter para a consulta pública de forma favorável e aguardando manifestação da empresa. O representante da ANVISA questionou se não seria o caso de recomendar de forma desfavorável, todavia a representante opinou no sentido de recomendar pois a demanda de origem era para inclusão de nova forma. O representante da SAES acompanhou a recomendação e sugeriu que áreas técnicas do Ministério que acompanhe e reavalie com frequência, exemplificando um caso em que o valor de um dispositivo extrapolou valores após algum tempo. Sugere ainda diálogo junto ao DAF para se entender como se manifestam itens do grupo 1B e como se apresentam os preços. O representante do DAF tomou a palavra explicando que o DAF verifica o preço proposto e que muitas vezes a empresa não cumpre o preço proposto, lembra que o grupo 1B a portaria orienta a cumprir como PMVG ou preços praticados pelos Estados e aí surge as diferenças de preços e ainda explicou que a portaria está em



discussão. Dessa maneira a plenária foi questionada, acatando as sugestões propostas e deu pelo encaminhamento e assim o decidiu. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 124ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação do omalizumabe 75mg para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

Apreciação inicial do durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

Tecnologia: Durvalumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Astrazeneca do Brasil Ltda.

Apresentação: Apresentado por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: Inicialmente, a colaboradora do Nats HBDF contextualizou o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e seus aspectos epidemiológicos, clínicos e diagnósticos no Brasil. Ressaltou-se que os pacientes com CPNPC irressecável, estágio III, ao término da quimiorradioterapia, ficam em acompanhamento pós-tratamento por meio de monitoramento clínico em consulta, além de radiografia e exames de imagem em média a cada três meses. Nesse cenário, durvalumabe seria utilizado após essa quimiorradioterapia, sendo, portanto, comparado ao monitoramento clínico. O preço unitário de durvalumabe ofertado pelo demandante (empresa fabricante) foi R\$ 2.136,56 (considerando PMVG 0%) por frasco-ampola. Os 10 estudos identificados na literatura se referiram todos a um ensaio clínico randomizado denominado PACIFIC, que demonstrou benefícios incrementais quanto a Sobrevida Global (HR 0,68; IC95% 0,53 a 0,87) e Sobrevida Livre de Progressão (HR 0,52; IC95% 0,42 a 0,65). Para os demais, não foi observada diferença estatisticamente significativa. Quanto à avaliação econômica, que resultou em uma Razão de Custo-Utilidade Incremental de R\$ 137.628,59/QALY, foram observadas algumas incertezas consideradas importantes, como a extrapolação dos dados para sobrevida global e sobrevida livre de progressão; fontes dos dados utilizados para alimentar o modelo e justificativas para seu uso; e o limiar de custo-efetividade considerado pelo demandante, que é superior ao limiar atualmente adotado pela Conitec, de até R\$ 120.000,00/QALY em determinados casos, como em doenças graves. Assim, o Nats HBDF estimou que o



custo unitário de durvalumabe que poderia o tornar custo-efetivo teria de ser R\$ 1.878,48, ou seja, um valor 39,75% menor que o PMVG 0% (R\$ 3.117,86); e 12,08% menor que o preço proposto (R\$ 2.136,56). Em relação à análise de impacto orçamentário, foi estimado um impacto de R\$ 7.534.110,73 no primeiro ano e de R\$ 112.329.297,81 no acumulado de cinco anos. Entretanto, foram identificadas incertezas especialmente quanto ao Market-share proposto, que começou com 10% e foi até 50% no quinto ano, sendo considerado potencialmente baixo e subestimado. No Monitoramento do Horizonte Tecnológico, foram identificados dois medicamentos, mas ainda sem registro na Anvisa, EMA e FDA. Na perspectiva do paciente, foi relatado que, após 24 sessões com durvalumabe, o paciente não apresentou eventos adversos e que os resultados dos exames de acompanhamento, de 2019 até o momento, não evidenciam a existência de lesões no pulmão. Além disso, informou que realiza exercícios físicos normal e plenamente, apresentando ganho de qualidade de vida. Na sequência, a médica especialista sobre o tema descreveu que, sempre que disponível, o durvalumabe é recomendado ao paciente que finalizou a quimiorradioterapia. O tratamento com durvalumabe atualmente preconizado, na prática clínica da especialista, é monoterapia adjuvante de um ano, que costuma levar a uma resposta duradoura nos anos seguintes sem o medicamento. Também informou que, até o momento, não existem estudos com essa população e outros medicamentos da mesma classe terapêutica, como nivolumabe e pembrolizumabe, tendo apenas para o durvalumabe mesmo. Questionada sobre o Market-share proposto pelo demandante, a especialista informou que, caso o paciente tenha respondido ao tratamento prévio e não tenha condições clínicas que sejam proibitivas para o uso da imunoterapia (como transplantados, doença reumatológica ativa e uso de imunossupressor) poderia ser elegível ao durvalumabe. Portanto, em sua visão, talvez o demandante tenha considerado o percentual de pacientes inelegíveis para calcular esse Market-share. Quanto ao horizonte temporal considerado pelo demandante na análise (de 30 anos), a especialista respondeu que a maioria dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão estaria entre 60 e 70 anos. Assim, caso curados, a expectativa de vida desses pacientes seria cerca de 20 anos. Após a fala da médica especialista, questionou-se se o preço proposto para durvalumabe foi exclusivo para a apresentação de 120 mg, o que foi confirmado pelo Nats HBDF. Além disso, esclareceu-se que esse medicamento não chegou a ser discutido durante o escopo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Relembrou-se também que, atualmente, o limiar de custo-efetividade adotado não prevê a atualização pelo PIB a cada ano. Assim, mesmo que ocorresse essa alteração para um valor maior, considerou-se que a razão de custo-efetividade do durvalumabe esteve bastante limítrofe, com valores na análise de sensibilidade muito além desse limiar. Não havendo mais questionamentos ou comentários, foi aberta a votação sobre a matéria. Assim, a maioria simples dos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec deliberou que o tema fosse encaminhado à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável, tendo apenas o Conselho Nacional de Saúde votando favoravelmente à incorporação do durvalumabe. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.



Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina, no SUS.

Apreciação inicial do infliximabe para o tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Tecnologia: Infliximabe.

Indicação: Tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Celltrion Healthcare.

Apresentação: Apresentado por pareceristas do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA).

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação do contexto da demanda, onde foram identificados o demandante, a tecnologia em avaliação e sua indicação de uso, detalhamento sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença de Crohn, pergunta de pesquisa, evidências clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e evidências econômicas. Apenas um estudo clínico foi incluído, após avaliação de elegibilidade, sendo caracterizado pela comparação de uso de infliximabe subcutâneo versus infliximabe intravenoso. O desfecho primário foi a farmacocinética e os secundários a eficácia e segurança. A certeza da evidência foi avaliada como de baixa qualidade. Os tratamentos em diferentes formas farmacêuticas foram considerados intercambiáveis, sendo o custo incremental de economia para incorporação da apresentação subcutânea, equivalente a 5,1 milhões de reais no primeiro ano e 6,5 milhões de reais no quinto ano do horizonte temporal estimado. No monitoramento do horizonte tecnológico foram identificados sete medicamentos potenciais a concorrer no mercado com infliximabe para a mesma população, todos ainda sem registro na Anvisa. Em seguida, em resposta à chamada de perspectiva do paciente, um jovem de 22 anos portador de doença de Crohn apresentou seu depoimento, falando sobre a experiência com o infliximabe intravenoso, apesar da dificuldade de acesso à infusão, devido à residência no interior do estado onde vive, o Piauí. Em depoimento foi informado que a maioria dos pacientes precisam se deslocar até a capital do estado para realizar a infusão do medicamento. Devido a essas dificuldades de acesso, o paciente relatou que entre seus pares, todos integrantes de associação de pacientes, há esperança de maior comodidade com a possibilidade de acesso ao infliximabe subcutâneo. Em resposta aos questionamentos do Comitê, o paciente informou que faz uso de infliximabe a cada oito semanas e são necessárias três ampolas. O centro de saúde onde é realizada



a infusão é privado e o atende por um programa a Celltrion. O atendimento que anteriormente era realizado pelo SUS em hospital universitário foi frustrado pelo grande volume de atendimentos e dificuldade em agendar suas infusões. O paciente informou ainda que não fez uso de outro medicamento biológico e desde o diagnóstico tem feito seu tratamento com infliximabe, apenas. Em outro momento da reunião a presidente do Comitê questiona ao grupo parecerista se o comparador do modelo estaria correto. O grupo entendeu que sim porque a evidência se trata de apresentar equivalência terapêutica entre infliximabe intravenoso e subcutâneo. A representante do CNS questionou o grupo parecerista se haveria biequivalência considerando que o infliximabe intravenoso já é um biossimilar. O grupo esclareceu que sim, há estudos mostrando adequação da molécula e biossimilaridade conforme os critérios de aprovação de qualquer outro biossimilar. O representante do CFM entendeu que os estudos demonstraram esse mecanismo, embora tenham sido avaliados como baixa qualidade da certeza da evidência. O representante do Conasems questiona se há uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) ativa para infliximabe e se ela foi considerada na avaliação e nas modelagens apresentadas, considerando que a incorporação de uma tecnologia como o infliximabe subcutâneo poderia desestruturar toda uma política pública. Foi esclarecido que há uma PDP vigente para infliximabe intravenoso mas não foi considerada nas modelagens. Em sequência, a presidente do Comitê fez considerações sobre uma preocupação com o comparador selecionada para a demanda, que não leva em consideração outros biológicos também subcutâneos como o adalimumabe e o certolizumabe. De acordo com o PCDT da doença de Crohn todos esses medicamentos seriam escolha para a primeira linha de tratamento e, portanto, deveriam ser considerados na análise de evidências. Os membros concordaram que é comum no tratamento de pacientes manter o uso de uma mesma tecnologia enquanto o paciente responde bem ao tratamento, mas, considerando a sustentabilidade do sistema a mudança de tratamento para uma tecnologia mais barata, como é o caso do adalimumabe, deveria ocorrer. Considerando o exposto, o grupo de pareceristas informou que percebeu essa lacuna na pergunta de pesquisa encaminhada pelo demandante e que, ao verificar na literatura científica não foi possível identificar estudos que comparam o infliximabe subcutâneo aos demais biológicos de mesma via de administração. Em discussão do Comitê, algumas considerações foram apresentadas: não há desassistência no SUS dos pacientes alvo dessa demanda; a modelagem apresentada pela empresa não considera a comparação com outros biológicos subcutâneos; e que a política de PDP não foi considerada para a avaliação, estando em fase três de implementação nacional, o que seria uma falha importante na análise. O representante do CFM levantou uma discussão sobre a relevância da avaliação de manutenção da PDP para o infliximabe venoso, e ainda sobre a apresentação subcutânea de outros biológicos, questionou os demais sobre a escolha terapêutica de um medicamento intravenoso em detrimento de outro subcutâneo, desde que já estão incorporados ao SUS. A representante do CNS acrescentou à discussão que seria importante a presença de um especialista para esclarecer o aspecto sobre a escolha terapêutica, inclusive sobre a apresentação de escolha. Sobre a PDP acrescentou uma reflexão de que embora a política de

transferência de tecnologia não acompanhe a velocidade da necessidade social de acesso ao tratamento, ainda é importante no tratamento de vários pacientes não respondedores a outras drogas. Havendo outras incertezas, como a escolha na linha de tratamento e custo empregado na modelagem, os membros do Comitê entenderam que não haveria justificativa para considerar benefício do medicamento na linha de tratamento proposta. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do infliximabe para tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
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
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS

09 de novembro de 2023

Apresentação das contribuições de consulta pública inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade.

Tecnologia: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano (via intravenosa).

Indicação: Tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) e demanda externa da CSL Behring® Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a interpretação dos resultados da avaliação econômica poderia ser comprometida pelo uso do desfecho QALY, dado que o evento em questão é de natureza aguda e de curto prazo; ; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja benefício de uso por gestantes (conforme orientação médica), outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação. O comitê solicitou a apresentação de informações adicionais no retorno da consulta pública: o uso do desfecho de "morte evitada" na avaliação econômica e o levantamento da experiência de outros serviços no tratamento de AEH.

Consulta Pública (CP) nº 38/2023: Disponibilizada no período de 18/09/2023 a 09/10/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 38/2023: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

ATA: No início da reunião a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) explicou que esse tema fora apreciado de forma preliminar na 121ª reunião ordinária da Conitec. Iniciou-se a discussão do tema pela apresentação da empresa CSL Behring®, durante a qual, técnico fez esclarecimentos sobre tópicos discutidos na 121ª reunião ordinária e que considerou relevantes. O primeiro tópico discutido dizia respeito à capacidade produtiva da empresa e a disponibilidade da tecnologia em discussão, mas também sobre dados apresentados na 121ª reunião ordinária, quais sejam, dados de mortalidade e número necessário para tratar (NNT). A esse respeito, disse que a empresa seria atualmente o maior coletor e fracionador de plasma em nível mundial, com capacidade de coleta de mais de 20 milhões de litros de plasma em cerca de 342 centros, a maioria deles dos Estados Unidos. Disse que essa capacidade de coleta seria suficiente para atender o Brasil e que,



portanto, não vislumbraria cenário em que a disponibilidade de produto seria impeditiva para a incorporação dessa tecnologia. A respeito das informações sobre mortalidade, disse que a empresa conduziu uma revisão da literatura, a partir da qual recuperou 23 artigos envolvendo 3.292 pacientes. Em complemento explicou que a taxa de mortalidade relacionada aos ataques laríngeos, causados pelo angioedema hereditário, variaria entre 25% e 50%. Disse que essas taxas seriam mais baixas para ataques em outras regiões que não a laríngea. Em seguida explicou que foram utilizados dois artigos científicos, dos quais um produzido no Brasil, para o cálculo do NNT relacionado à detecção precoce do angioedema hereditário e tratamento oportuno. Apresentou como resultados que os valores de NNT encontrados variaram entre 9,44 e 3,33, o que considerou muito efetivo. Na sequência passou a falar sobre a utilização dos inibidores de C1 esterase derivados do plasma no tratamento da doença e porque, segundo o mecanismo fisiopatológico da doença, esses medicamentos seriam os mais indicados. Dessa forma, disse que em função da doença ser causada primariamente pela ausência do inibidor de C1 esterase, seria mais adequada a opção por tratamento que pudesse restaurar os níveis dessa proteína. Disse então que o medicamento inibiria as quatro cascatas inflamatórias associadas às crises características da doença. Continuou dizendo que a inibição da C1 esterase seria um tratamento considerado de primeira linha em vários países, incluído em mais de 13 diretrizes internacionais e 1 nacional. Seguiu dizendo que outro tópico discutido na 121ª reunião dizia respeito à incorporação e utilização desse tratamento em países com sistemas públicos de saúde. Apresentou dessa forma uma lista de países que utilizariam essa tecnologia, falando inclusive sobre a utilização no Reino Unido. Passou a falar sobre outros tópicos, quais sejam, análise de custo-efetividade com desfecho de morte evitada; vantagens econômicas relacionadas à utilização dos inibidores de C1 esterase; preço de acesso para os pacientes e análise de impacto orçamentário. Sobre o primeiro aspecto disse que a empresa refez a análise de custo-efetividade e que o novo valor da relação de custo-efetividade incremental foi de R\$ 33.941,00 por morte evitada. Seguiu falando sobre a economia de dose por peso, e como esse aspecto seria uma vantagem do produto. Explicou que o aproveitamento de doses, se planejado adequadamente pelos gestores, poderia resultar em economia de recursos. Em seguida apresentou novo valor de desconto proposto pela empresa para a incorporação do produto. Falou que o novo valor unitário seria de R\$ 1.615,76, que significaria um desconto de 48% em relação ao preço fábrica; 33% abaixo do preço máximo de venda ao governo (PMVG) com alíquota do imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços (ICMS) de 18% e 15% em relação ao preço praticado em compras públicas. Disse que, em posse desses novos valores propostos para a incorporação do medicamento, a empresa refez os cálculos de impacto orçamentário, dessa vez com estimativas que representaria economia em relação aos valores apresentados na 121ª reunião. Assim, disse que haveria uma redução de R\$ 191 milhões para R\$ 159 milhões gastos em cinco anos. Ao final de sua apresentação, a representante da SECTICS/MS perguntou se o novo cálculo da população fora conduzido considerando o custo por paciente por ano. Representante da empresa disse que para o novo cálculo considerou-se uma difusão da tecnologia no sistema de saúde de 50 a 90%, ao invés da estimativa



de 100% apresentada na primeira reunião. Justificou a escolha por taxas mais conservadoras, dizendo que a empresa não acreditaria na difusão de 100% da tecnologia já a partir do primeiro ano. Disse também que como há um crescimento na prevalência da doença a cada ano, essa forma de medida em custo por paciente por anos refletiria esse aumento. Em seguida a representante da SECTICS/MS perguntou qual o tempo de validade do produto, inclusive qual o tempo de estoque em hospitais e como devem ser as condições de armazenamento. Em resposta, representante da empresa disse que o produto, como todos os derivados do plasma, necessita de refrigeração em temperatura de 2° a 8° C e que a validade seria de 3 anos. Sobre isso disse ainda que a empresa importa vários lotes por ano e que isso contribui para que consigam distribuir, de forma periódica, produto novo. Complementou dizendo que o produto em estoque hospitalar já estaria pronto para a administração e que isso seria relevante dada a necessidade de pronta reversão das crises agudas características da doença. Representante da SECTICS continuou perguntando sobre o modelo econômico apresentado pela empresa, mais especificamente sobre a incorporação, nesse modelo, da perspectiva diminuição de tempo de crise pela utilização do medicamento. Em resposta, o representante da empresa confirmou que, no modelo econômico submetido para apreciação da Conitec, incorporara essa perspectiva de diminuição de tempo. O representante da empresa seguiu falando que, nesse contexto, o diagnóstico correto e precoce seria importante porque evitaria o dispêndio de recursos no processo de reversão dos quadros agudos, sem que se tenha de imediato o conhecimento da doença de base. A representante da SECTICS seguiu questionando sobre o quantitativo de pacientes que fizeram ou fazem o uso do produto comercializado pela empresa e se haveria conhecimento sobre os centros de atendimento hospitalar, no Brasil, que fazem o uso desse produto e que seriam credenciados para tratar pacientes com a referida doença. Em resposta, representante da empresa disse que a associação de pacientes, Abranghe, teria esse mapeamento, complementando que seriam cerca de 1.800 pacientes cadastrados. Disse ainda que haveria muitos pacientes ainda não diagnosticados no Brasil e que isso estaria relacionado, muitas vezes, ao óbito desses pacientes. Seguiu explicando que a maior concentração desses pacientes estaria nas regiões Sudeste e Sul, mas que teria conhecimento sobre a existência de pacientes em todo o território nacional, onde haveria também centros especializados no tratamento. Em seguida representante da SECTICS perguntou se o produto teria alguma restrição de uso para crianças ou outras restrições. O representante da empresa disse que não haveria restrições e que na bula estariam descritas as indicações de uso do produto inclusive com determinação da faixa etária adequada, dizendo que o produto poderia ser utilizado por crianças com idade superior a dois anos, faixa etária próxima da qual se realizaria, no Brasil, o primeiro diagnóstico. Complementou dizendo que o produto comercializado pela empresa seria o único que poderia ser utilizado nessa faixa etária e também em gestantes e lactentes. Representante da empresa seguiu dizendo que o produto, como terapia de reposição, poderia ser utilizado para tratar deficiências quantitativas ou qualitativas da proteína e que, por se tratar de um derivado do plasma humano, o uso seria seguro. Em seguida representante da SECTICS perguntou sobre o produto comercializado pela empresa na forma



subcutânea, que foi outra demanda submetida para a análise pela Conitec e que seria discutida em momento posterior nessa mesma reunião. Assim questionou se as características já mencionadas para produto administrado por via intravenosa também se aplicariam para o produto utilizado por via subcutânea, tais como validade, entre outras. Representante da empresa respondeu que o tempo de validade e as outras características seriam as mesmas; que o produto utilizado por via subcutânea seria mais novo e que estaria em comercialização por seis anos. Representante da SECTICS seguiu perguntando sobre a eficácia do produto subcutâneo e se também, como a forma injetável, evitaria prejuízos ao paciente em crise aguda. Representante da SECTICS fez a ressalva de que, como o tratamento subcutâneo seria de uso profilático, bastava então que o paciente o utilizasse corretamente para que as crises fossem evitadas. O representante da empresa explicou que o produto na forma subcutânea, de uso profilático, seria mais indicado para pacientes com doença mais grave caracterizada por maior frequência de crises, citando o exemplo de duas vezes por semana. Representante da SECTICS perguntou a quanto tempo o produto subcutâneo estaria em comercialização no mercado brasileiro. O representante da empresa disse que no Brasil o produto estaria em comercialização há quatro anos. Representante da SECTICS seguiu perguntando sobre o quantitativo de pacientes que faria o uso da forma subcutânea no Brasil para profilaxia. Representante da empresa disse que no Brasil havia dois ou três pacientes em uso do produto. Seguiu dizendo que, no Brasil, este seria o único produto administrado por via subcutânea e aprovado para o uso em gestantes e lactentes. Representante da SECTICS disse que a Conitec recebeu, do próprio Ministério da Saúde (MS), a demanda interna para avaliar a forma subcutânea e, dessa forma, questionou se a empresa fizera alguma proposta de preço para a incorporação desse medicamento. Representante da empresa respondeu que como não se tratava de uma demanda deles, mesmo pelo ponto de vista processual, não fizeram nenhuma proposta de preços. Em seguida representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou se o tratamento com o produto da empresa seria eficaz em relação ao tratamento padrão. Representante da empresa mencionou que não saberia definir um tratamento padrão, mas que, pelo mecanismo fisiopatológico da doença, a ausência do inibidor da C1 esterase o fator causador das crises características da doença e que, portanto, a reposição desse elemento se constituiria em conduta adequada para o tratamento da doença. Disse também que a eficácia do tratamento seria muito elevada e que esse fato estaria embasado na literatura, na qual há dados que remetem à eficácia de 90% na reversão de crises de edema laríngeo. Em seguida representante da SECTICS perguntou se a empresa teria conhecimento sobre perdas do produto em estoque hospitalar e se haveria algum tipo de contrato que permitisse a troca de produto com prazo de validade próximo ao término. Representante da empresa respondeu que, fora de questões contratuais, essa troca poderia ser tratada diretamente com a empresa, mas que não teria conhecimento sobre episódios de perdas do produto. Em seguida representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) pediu à representante da SECTICS para rememorar o motivo pelo qual se emitira parecer preliminar desfavorável à demanda na 121ª reunião. Representante da SECTICS respondeu que o motivo será apresentado juntamente com os



resultados da consulta pública. Iniciou-se assim a apresentação dos resultados da consulta pública por colaborador da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Sobre as contribuições de experiência e opinião, disse que foram recebidas 286 contribuições e que em todas elas houve manifestações de concordância com a incorporação da tecnologia. Afirmou que 165 ou 57,7% dos respondedores relataram experiência prévia com a tecnologia em avaliação. Seguiu explicando que o grupo avaliador fez uma sistematização das contribuições categorizando-as por tema. Dessa forma, disse que foi possível identificar a existência de sete categorias temáticas e que apresentaria os resultados de cada uma delas. Assim, informou que a primeira categoria dizia respeito à eficácia e rapidez do medicamento no controle de crises e eliminação do risco de óbitos. Em seguida citou a contribuição de um paciente sobre esse aspecto em que relatava a percepção de que o tratamento seria de extrema importância, haja visto ser o único disponível para o tratamento de crises. Seguiu apresentando a próxima categoria em que foram agrupadas as contribuições sobre a ausência de medicamentos com eficácia comprovada para controle das crises no SUS. Para exemplificar, citou a contribuição de um profissional de saúde, na qual dizia que a tecnologia em avaliação seria a única opção terapêutica para o tratamento das crises relacionadas à doença, que por sua vez causaria alta mortalidade. Apresentou a terceira categoria na qual foram agrupadas as contribuições sobre aumento da qualidade de vida pela utilização do produto. Leu a contribuição de um profissional de saúde, na qual relatava que a doença estaria relacionada a sofrimento biopsicossocial; ansiedade, depressão, comprometimento da qualidade de vida e grande impacto econômico devido a custos diretos e indiretos. Em seguida falou sobre a quarta categoria, intitulada: “possibilidade de uso por gestantes”. Sobre esse aspecto leu a contribuição de um profissional de saúde, cujo conteúdo reforçava a necessidade da utilização da tecnologia em situações especiais como gestações e amamentação. Na sequência apresentou as categorias cinco e seis, nas quais foram agrupadas, respectivamente, contribuições sobre dificuldade de acesso e direito à saúde. Sobre a dificuldade de acesso, leu a contribuição de um profissional de saúde com relato sobre a necessidade de apelo ao judiciário para que fosse garantido o acesso ao medicamento. Sobre o direito à saúde, leu a contribuição de profissional de saúde na qual havia manifestação sobre a discordância entre a recomendação preliminar da Conitec e os princípios basilares da saúde pública no Brasil. Falou em seguida sobre a sétima categoria em que foram agrupadas contribuições sobre economia para o sistema de saúde e custos indiretos. Para exemplificar as contribuições atribuídas a essa categoria, leu duas delas, uma de paciente e outra de profissional de saúde. Em ambas as contribuições havia considerações sobre os gastos incorridos pelo sistema de saúde para o tratamento da doença, na ausência da disponibilidade da tecnologia em análise. Passou a falar sobre as contribuições sobre a experiência com a tecnologia. Assim leu a contribuição de um profissional de saúde sobre os efeitos positivos e facilidades relacionados ao uso da tecnologia em análise. Em sua contribuição, o profissional de saúde afirmou que conseguiu controlar crises de angioedema pelo uso do inibidor de C1 esterase e que houve casos para os quais a utilização desse medicamento foi a única conduta capaz de reverter as crises, citando os pacientes com dislipidemia grave. O colaborador da UFBA



seguiu apresentando os aspectos negativos e dificuldades relacionados ao uso da tecnologia em análise. Assim leu duas contribuições, em que foram mencionadas a dificuldade de acesso ao medicamento e de administração do medicamento por via endovenosa. Seguiu falando das contribuições sobre experiência com outras tecnologias, dizendo que as principais elencadas foram icatibanto, ácido tranexâmico e plasma. Falou que de maneira geral, nas contribuições recebidas, dominou a percepção de que o inibidor de C1 esterase seria superior a essas outras tecnologias. Por fim, fez um breve resumo sobre as contribuições e teceu algumas considerações. Ao finalizar a apresentação do colaborador da UFBA iniciou a apresentação de consultora externa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sobre as contribuições recebidas por meio do formulário técnico-científico. Iniciou apresentação falando sobre a recomendação preliminar da Conitec emitida na 121ª reunião. Disse que após a apreciação inicial da demanda na referida reunião, o Comitê de Medicamentos solicitou que a empresa elaborasse uma nova análise de impacto orçamentário considerando apenas a população que auferiria o maior benefício pela utilização da tecnologia, definida como o público de gestantes. Disse também que o Comitê solicitou também a elaboração de uma nova análise de custo-efetividade na qual se considerasse o uso de desfechos duros tais como morte evitadas. Seguiu a apresentação afirmando que foram recebidas 52 contribuições, em sua maioria de profissionais de saúde, e que em 98% delas havia manifestação favorável à incorporação da tecnologia em análise. Disse também que a empresa fabricante da tecnologia submetera uma contribuição. Disse que foram recebidos 13 anexos, dentre os quais, uma diretriz elaborada no Brasil publicada em 2022 que estaria citada no relatório de recomendação. Leu em seguida lista com o conteúdo dos outros anexos já mencionados se a contribuição fora considerada válida e a justificativa para inclusão no relatório como nova evidência. Ao fim disse que não foram incluídas as evidências submetidas nos anexos da consulta pública. Passou então a ler extratos das contribuições técnico-científicas recebidas. Leu a contribuição emitida por hospital do Rio de Janeiro, na qual dizia que a tecnologia em avaliação seria o único tratamento disponível para a doença e que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para doença estaria defasado gerando judicialização para ter acesso ao medicamento. Leu outra contribuição emitida pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Nessa contribuição, a referida Faculdade argumentou que lá funciona Centro de Referência Nacional para o tratamento de angioedema hereditário (AEH) e que acompanham coorte com 160 pacientes e que, durante esse tempo, adquiriram experiência com o tratamento das crises de AEH, inclusive com o inibidor de C1 esterase. Manifestaram também a existência nesse Centro de Referência de protocolo de atendimento para essas crises com o uso de inibidor de C1 esterase, atestando a sua eficácia e segurança. Na sequência leu a contribuição submetida pela policlínica Piquet Carneiro do Hospital Universitário da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Nessa contribuição houve manifestação de preocupação com a segurança relacionada ao uso de plasma fresco, citando aspectos como a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, anafilaxia e transmissão viral. Houve também manifestação sobre os problemas relacionados ao grande volume de plasma fresco necessário no tratamento das crises



na emergência e sobre a ausência de evidências científicas que embasassem o uso de plasma fresco para a reversão das crises. Na sequência leu a contribuição submetida por uma Comissão de Farmácia e Terapêutica, que se posicionou favoravelmente à recomendação preliminar da Conitec, com a justificativa de que essa tecnologia não fora considerada elegível para análise pelo *National Institute for Health and Care Excellence da Inglaterra* (NICE) e que as evidências clínicas seriam escassas, advindas de poucos estudos com qualidade metodológica. Em seguida leu as contribuições da empresa fabricante da tecnologia. Durante a leitura destacou pontos que julgou importantes tais como a necessidade de mais estudos epidemiológicos sobre o AEH, da ampliação do acesso aos tratamentos novos e mais específicos, visando à redução do risco de asfixia e o número e gravidade dos ataques. Seguiu apresentando os resultados da nova análise de custo-efetividade. Disse que, uma vez que a empresa demandante, em seu momento de fala, já apresentara os resultados da nova análise, restringiria essa apresentação a aspectos que considerou serem críticos. Assim disse que o modelo de árvore de decisão e os parâmetros utilizados nessa nova análise foram os sugeridos pelo HCPA na análise crítica da proposta da empresa. Seguiu dizendo que a empresa considerou no modelo apenas as crises laríngeas, as probabilidades de morte por crise laríngea após o uso de inibidor de C1 esterase de 0% e após o uso de cuidado padrão de 2%. Considerou também que a possibilidade de morte em função de falta de tratamento no braço inibidor de C1 esterase seria nula, já que seria possível administração domiciliar do produto. Inseriu na análise o custo do tratamento da crise laríngea com o cuidado padrão de R\$ 2.099,34 e do tratamento com o inibidor de C1 esterase de R\$ 5.771,76, esse último refletiria o custo de três frascos do produto e do atendimento na emergência. Em seguida falou que a razão de custo-efetividade incremental derivada desta nova análise foi de R\$ 33.941,04 por morte evitada. Logo depois apresentou uma análise crítica desse estudo. Disse então que a estimativa do número de mortes evitadas foi baseada em premissas adotadas para as probabilidades de transição do modelo elaborado pelo HCPA no relatório de recomendação uma vez que não há estudos em que se avaliou esse desfecho clínico. Relatou que outra crítica estaria relacionada à premissa adotada pela empresa de que não haveria mortes relacionadas à falta de tratamento, considerando que esse cenário seria pouco provável no SUS. Uma terceira crítica foi direcionada à composição do custo do tratamento com inibidor de C1 esterase, e que se considerou o custo do atendimento de urgência somente, ainda que tenham aventado a possibilidade de uso domiciliar da tecnologia. Ato contínuo iniciou a apresentação da nova análise de impacto orçamentário submetida pela empresa. Disse que a empresa considerou o arredondamento de doses, considerando a utilização máxima de três frascos por paciente e fez a estratificação da população por peso e doses, como sugerido na primeira análise crítica pelo HCPA. Outras alterações propostas pela empresa foram: estimativa da população elegível a partir de dados da associação de pacientes, Abranghe, estimativa da taxa inicial de diagnóstico da doença de 44%; possibilidade de realização de laparotomia e traqueostomia para pacientes tratados com plasma fresco congelado e taxa de difusão inicial da tecnologia no SUS de 50% com evolução para 90% em 2028, último ano da análise. Ulteriormente apresentou os novos valores estimados na nova



análise de impacto orçamentário, dizendo que o gasto estimado para cinco anos seria de R\$ 191 milhões. Complementou falando que o custo por paciente por ano variou entre R\$ 11.700 no primeiro ano até 21.370 no último ano. Pontuou que os dados sobre a população elegível obtidos da Abranghe foram retirados de rede sociais e que não são estratificados por idade, que a taxa de diagnóstico fora estipulada de maneira arbitrária e que não fora informado o racional empregado no cálculo do custo de tratamento. Passou a falar sobre o cálculo do número necessário para tratar (NNT) apresentado pela empresa. Sobre isso destacou os seguintes pontos, nos dois estudos consultados para o cálculo do NNT, os autores utilizaram o risco de mortalidade de pacientes não diagnosticados em relação ao risco de morte em pacientes diagnosticados com AEH e que, portanto, esse resultado não refletiria o NNT, mas sim o número de diagnósticos que deveriam ser realizados para que uma vida fosse salva. Disse que isso se constitui em uma limitação porque a tecnologia em avaliação seria indicada para tratamento e não para diagnóstico. Seguiu apresentando outras contribuições enviadas pela empresa tais como sobre a capacidade produtiva, mencionado que já haviam sido apresentadas pela empresa. Disse também que a empresa submeteu novo preço unitário de R\$ 1.615,76. Seguidamente apresentou os resultados das modificações nas análises econômicas, assim como sugeridas pelo Comitê de Medicamentos durante a 121ª reunião. Apresentou o resultado da análise de impacto orçamentário considerando o uso do medicamento restrito a gestantes para o tratamento de crises laríngeas, abdominais e cutâneas. Para esta nova análise disse que a estimativa de gasto acumulado em cinco anos foi de R\$ 4,1 milhões, com o preço antigo e de R\$ 3,5 milhões com o preço novo. Disse que os custos incrementais por paciente por ano variaram entre R\$ 10 mil no primeiro ano até R\$ 18 mil no último ano. Disse que o HCPA optou por não elaborar novo estudo de custo-efetividade considerando o desfecho morte evitada porque não haveria estudos clínicos nos quais esses desfechos foram explorados. Relatou que o Comitê de Medicamentos solicitara na 121ª reunião ao CONASS mapeamento dos estados brasileiros nos quais havia disponível tratamentos para as crises de AEH e que o Conselho enviara para o HCPA o resultado desse levantamento. Disse que os estados de São Paulo, Espírito Santo e Roraima oferecem icatibanto, mas não o inibidor de C1 esterase. Após a apresentação, a colaboradora do HCPA fez a confirmação dos dados econômicos apresentados a pedido da representante da SECTICS. Em seguida representante do CONASS também pediu a confirmação de alguns dados sobre a análise de custo-efetividade, pedido atendido pela colaboradora do HCPA. Representante do CONASS pontuou que a RCEI apresentada na primeira análise submetida pela empresa fora muito mais alta que a nova razão apresentada, citando diferença de milhões para mil reais e que seria importante entender o porquê dessa diferença, dado que tanto o plasma fresco quanto a tecnologia em análise conteriam o inibidor de C1 esterase. Disse também que a utilização do desfecho morte evitada para o cálculo da RCEI, já que baseado em premissas obtidas de estudos observacionais e que não seria o desfecho constante nos estudos randomizados também disponíveis. Comentou que nesses estudos observacionais utilizara-se a entubação como premissa para determinante de mortalidade. A representante da SECTICS disse que na 121ª reunião ordinária do Comitê, pedira-se à empresa que o



modelo fosse construído com o desfecho morte evitada, já que se entendera, naquele momento, que o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade não estaria adequado dada a característica aguda das crises de angioedema, as quais seriam o alvo do tratamento com a tecnologia em análise. Nesse momento tomou a palavra médica especialista. Falou sobre o desfecho mortalidade, reafirmando que não há estudos clínicos experimentais nos quais teria sido avaliado. Ressaltou que há dois estudos descritivos de séries de casos publicados no Irã e África do Sul a partir dos quais sugeriu-se que haveria dificuldade de acesso ao plasma fresco, aumentando o tempo de espera, e que não haveria dose padronizada para a utilização desse produto. Chamou a atenção para o fato de que tratar com plasma fresco não seria equivalente ao tratamento com inibidor de C1 esterase. Explicou que ao tratar com plasma fresco, além de se administrar o inibidor de C1 esterase, aplica-se também o substrato da enzima, o que em sua opinião poderia piorar a crise. Reiterou que não existiriam estudos clínicos experimentais nos quais se comparassem o inibidor de C1 esterase como outros medicamentos. Disse que há estudos conduzidos no Brasil nos quais se acompanham pacientes e seus familiares, permitindo a obtenção de dados de mortalidade. Complementou que a taxa de mortalidade seria de 30%. Nesse momento outra especialista médica reiterou a fala de sua antecessora dizendo que o tratamento com plasma fresco, denominando-o de não específico, não equivale ao tratamento com inibidor de C1 esterase e que o primeiro pode causar inclusive o agravamento das crises. Afirmou que esse seria o motivo pelo qual não se realizaram estudos clínicos comparativos entre essas tecnologias. Continuou narrando um caso de paciente moradora do interior brasileiro, diagnosticada aos 13 anos de idade com o AHE, para a qual, por meio de judicialização, foram realizadas tentativas de acesso ao inibidor da C1 esterase. Disse que as tentativas foram frustradas e que a paciente morreu aos 18 anos de idade. Contou que no serviço e que trabalha haveria dificuldade de acesso ao plasma fresco e que isso comprometeria o tratamento dos pacientes que deve ser instituído dentro de janela de até seis horas após início da crise. Retomou a palavra a primeira especialista para falar que um importante aspecto sobre a doença seriam as cirurgias desnecessárias conduzidas para tratar as complicações das crises e que poderiam ser evitadas com a utilização do inibidor de C1 esterase. Ainda sobre os aspectos econômicos disse que a diminuição do tempo até o tratamento da crise também seria determinante para evitar complicações futuras, essas relacionadas a gastos de recursos em saúde. Em seguida o representante do CONASS pediu às médicas especialistas que comentassem sobre a magnitude da diferença de efeito terapêutico entre o plasma fresco e o inibidor de C1 esterase. Perguntou também se na hipótese de não existir o inibidor de C1 esterase, as médicas continuariam não administrando plasma. Uma terceira pergunta foi sobre o pressuposto de redução de mortalidade pelo uso do inibidor de C1 esterase em relação ao plasma fresco, dado que em comparações com placebo não se consegue demonstrar essa redução. Uma das médicas especialistas respondeu que em diretrizes de tratamento internacionais preconiza-se a utilização, como primeira linha no tratamento das crises, de três opções de medicamentos e como segunda linha o plasma fresco. Disse que não indicaria a utilização em momento de crise de produtos de segunda linha. Disse que não se poderia afirmar que a utilização de plasma fresco



seria ineficaz, mas que essa conduta ainda estaria relacionada a incertezas quanto à resolatividade e a maior tempo de espera pelo atendimento. Em seguida representante do CONASS voltou a questionar sobre a magnitude da diferença de efeito entre o plasma fresco e o inibidor de C1 esterase. A médica disse que não há dúvidas quanto à redução bastante significativa no tempo de crise pela utilização do inibidor de C1 esterase. Disse que não há de fato estudos em que a mortalidade tenha sido explorada diretamente, mas que há estudos em que outros desfechos importantes foram avaliados tais como necessidade de cirurgia para reversão de edema e qualidade de vida. Em seguida colaboradora do HCPA reiterou que há estudos nos quais se avaliam esses desfechos e ainda informou sobre a nova estimativa de impacto orçamentário calculada a partir da nova proposta de preço submetida pela empresa. Disse que o valor acumulado em cinco anos foi de R\$ 210 milhões para toda a população e de cerca de R\$ 3 milhões para gestantes apenas. Representante da SECTICS questionou à colaboradora do HCPA sobre a possibilidade de se restringir a população elegível, no cálculo do impacto orçamentário, àquela com edema de laringe apenas, retirando os pacientes com crises abdominais e cutâneas. A representante do HCPA disse que os três casos estariam indicados no Protocolo do Ministério da Saúde como elegíveis ao tratamento com plasma fresco e, portanto, com inibidor de C1 esterase caso incorporado. A médica especialista disse que os casos mais graves seriam a priori os de edema de laringe, mas que aqueles com edema cutâneo no rosto também representariam pacientes de alto risco. Em seguida a especialista questionou se os cálculos para a estimativa de impacto orçamentário foram realizados considerando-se que os pacientes elegíveis não faziam tratamento profilático. A representante do HCPA respondeu afirmativamente. A médica disse que em países nos quais o tratamento profilático estaria mais difundido o número de crises diminuiria significativamente. Assim, concluiu que a estimativa de uso do medicamento para resgate de crises deve diminuir nos anos futuros caso se intensifique o uso de profiláticos. Em seguida representante da SECTICS perguntou se seria do conhecimento das médicas a existência de redes de atenção hospitalares capazes de absorver as tecnologias utilizadas para a reversão das crises. A médica disse que há uma médica presente na reunião que montou uma rede no Espírito Santo e que ela poderia opinar sobre o assunto. Em seguida essa terceira médica disse que no Espírito Santo os medicamentos são ofertados aos pacientes que os levam para casa e são instruídos, caso não os utilizem, a retorná-los ao hospital 3 meses antes da data de fim do prazo de validade. A representante da SECTICS esclareceu que para esta discussão o tema seria o produto de aplicação endovenosa nas emergências dos hospitais. A médica disse que à medida que os pacientes são diagnosticados, os produtos são disponibilizados pela Secretaria de Saúde estadual para as emergências próximas à moradia desses pacientes. Mas reiterou que para os pacientes que residam em localidades muito distantes das emergências, esse medicamento seria disponibilizado para uso domiciliar. A médica continuou relatando um caso de crise de edema laríngeo que atendera no serviço onde trabalha. Disse que o paciente em função da espera de mais de 30 minutos pelo efeito do plasma fresco foi entubado e encaminhado para a unidade de terapia intensiva (UTI) onde permaneceu por mais de 10 dias. A médica disse que seria necessário contabilizar esses gastos de recursos



para o sistema de saúde quando se faz a avaliação econômica da tecnologia em avaliação. A médica disse que se não forem disponibilizados os medicamentos para reversão da crise nos serviços seria necessária então orientação da conduta a ser tomada em relação ao tratamento. Disse que a situação sem esses medicamentos específicos estaria insustentável. Em seguida representante do CONASS disse que, na perspectiva da saúde pública, e com embasamento no custo de oportunidade, esse recurso de 9 milhões de reais que seriam utilizados para salvar uma vida com crise de edema poderiam ser utilizados para salvar 180 outras vidas no contexto do tratamento de outras doenças. A representante da SECTICS lembrou que a primeira estimativa, essa citada de 9 milhões, fora para o desfecho anos de vida ajustado pela qualidade e que a de 34 mil fora para o desfecho morte evitada e por isso seriam diferentes. Representante do CONASS retificou sua observação, dizendo que não seriam equivalentes a 180 vidas salvas. Explicou que o cálculo mais adequado seria de 4 vidas que deixariam de ser salvas para salvar uma vida de um paciente com AEH. Em seguida iniciou sua fala o especialista representante da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do MS (CGSH). Disse que estaria à disposição para responder perguntas. Nesse momento a representante da SECTICS informou que a discussão sobre a C1 esterase seria interrompida para iniciar a discussão sobre a incorporação do icatibanto, por se tratar de tecnologias com a mesma indicação. Procedeu-se então à discussão sobre a incorporação do icatibanto que está relatada em outra ata específica para o tema. Ao final da apresentação do tema sobre o icatibanto, o representante do Ministério Público questionou o Comitê sobre as possíveis interferências que uma recomendação expressa da Conitec poderia ter sobre a iniciativa dos estados de fornecer esses medicamentos, explicando que uma recomendação desfavorável poderia talvez afetar esse fornecimento. Em resposta a representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) disse que seria possível que os estados padronizassem e fornecessem esses medicamentos ainda que houvesse recomendação expressa da Conitec em desacordo. Em seguida a representante da SECTICS fez um pequeno apanhado sobre o que fora discutido até então, mencionando que considerava o atendimento ao paciente com AEH deficitário no SUS e que, apesar da possibilidade de se utilizar plasma fresco, o tempo até que se possa utilizar esse recurso não seria compatível com a urgência das crises e que a depender do local de residência do paciente haveria dificuldade de locomoção até um hospital capaz de atendê-lo. Disse que as evidências sobre o uso de plasma fresco são muito escassas e que já seria uma tecnologia em desuso. Disse que teria dúvidas quanto a real eficácia incremental da tecnologia em avaliação e sobre os modelos de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Em seguida representante do CONASS mencionou que a utilização do desfecho anos de vida ajustados pela qualidade no primeiro estudo econômico parece ter sido adequada já que esse desfecho captaria o número de mortes evitadas. Reforçou que não há dados de comparação entre o tratamento com plasma fresco e outros recursos mais específicos para a reversão de crises, marcadamente dados de mortalidade. Disse que falta informação sobre a suposta superioridade do tratamento com inibidores específicos em relação ao tratamento com plasma fresco. Representante do Conselho Nacional de Saúde disse que concordaria com a escassez e



fragilidade dos estudos apresentados, mas chama a atenção para a relevância social da oferta desse tipo de tratamento específico dado o contexto de dificuldade hoje vivenciado por pacientes que fazem uso do plasma. Disse haver uma dificuldade em mensurar o número de pacientes que seriam elegíveis para receber as tecnologias em análise. Representante da SECTICS disse acreditar que as dificuldades de acesso ao plasma também ocorreriam em relação ao inibidor de C1 esterase intravenoso já que os pacientes precisariam de atendimento em emergência hospitalar. Representante do CONASS disse acreditar que o tratamento dessa doença e a inserção desses pacientes no sistema de saúde seriam bastante complexos e que o fornecimento somente do tratamento específico talvez não fosse uma forma de solucionar essa problemática. Representante do CNS disse que o problema estaria na ausência de uma linha de cuidado estabelecida para os pacientes com essa doença, que caso já em funcionamento, poderia se constituir de fonte de dados sobre esses pacientes, porque estariam cadastrados no sistema. Disse que essa falta de cadastramento dos pacientes no sistema é refletida na falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o quantitativo de pessoas que teriam o diagnóstico de AEH. Disse que estariam discutindo a incorporação de tecnologias de forma desvinculada da linha de cuidado. Em seguida representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) do MS disse que não percebeu que, pela discussão que se fez no retorno de consulta pública, houve muita diferença do que se discutira na 121ª reunião. Entendeu ser contraditório o fato de se aportarem muitas informações nessa reunião que no final, pelo seu entendimento, não auxiliaram o Comitê na emissão, de forma mais segura, de uma recomendação final. Disse se tratar de uma doença muito rara e relacionada a alta gravidade, mas que havia pouco elementos mais concretos para que se pudesse fazer uma recomendação mais segura do ponto de vista de eficiência do sistema. Seguiu falando que dada a ausência de informações sobre os pacientes no sistema de saúde, a oferta desses medicamentos específicos no estado do Espírito Santo, deve ter sido precedida de desenvolvimento de uma linha de cuidado para o tratamento da doença. Complementou dizendo que dada a raridade da doença haveria poucos profissionais capacitados a tratá-la de forma adequada no país e que da mesma forma o número de gestores com conhecimento sobre a doença seria muito baixo. Assim, entendeu que caso esses medicamentos fossem incorporados haveria dificuldades relacionadas à implementação das linhas de cuidado nos estados e municípios brasileiros. Disse que uma possível solução seria a proposta de início de um estudo clínico ou de acompanhamento com os pacientes brasileiros para gerar as informações sobre o tratamento da doença no Brasil, mas pontuou que, dada a possibilidade do tratamento domiciliar esse estudo ficaria prejudicado. Disse que segundo essa proposta uma possibilidade seria uma recomendação favorável condicionada à participação no estudo. Reforçou a necessidade de se estabelecerem centros de referência para a doença. Representante do CNS disse, em seguida, que certamente esses pacientes estariam em acompanhamento em centros de especialidades. Disse que na atualização do PCDT de AEH seria importante a consulta ao estado do Espírito Santo para estabelecer parâmetros de acompanhamento e treinamento dos pacientes, além de capacitação dos profissionais de saúde. Representante do CONASEMS disse que haveria a possibilidade do trabalho que



fora desenvolvido pelo Espírito Santo ter sido planejado para as especificidades do estado e que talvez não seria possível transportar essa logística para outros estados, citando o exemplo do Amazonas. Complementou que a localização dos centros de referência, as redes de comunicação e de transporte existentes em cada estado teriam impacto na viabilidade da implementação desse tipo de linha de cuidado. Representante da SECTICS disse que não concordaria com a proposta do representante da SAES em iniciar um estudo de acompanhamento e disse que o elevado impacto orçamentário seria também uma barreira à implementação da tecnologia no SUS. Representante da SAES disse que o impacto orçamentário poderia estar subestimado devido à falta de conhecimento sobre o quantitativo de pacientes que viveriam com a doença no país e em que situações específicas, no contexto da reversão das crises, essas tecnologias poderiam ser utilizadas. Representante da SECTICS disse que dadas as diferenças regionais do Brasil, marcadamente em função da capacidade da gestão regional de estruturar redes de atenção para a doença e atendimento das crises, seria possível que um paciente em crise demorasse muito tempo para conseguir chegar até um centro de referência para receber tratamento adequado. Representante do CNS disse, em seguida, que o estado do Espírito Santo não apresentara para o Comitê como se deu a estruturação da linha de cuidado para atendimento dessa doença no estado. Complementou que o estado do Espírito Santo deve ter realizado planejamento orçamentário para o financiamento desses medicamentos e que isso implicaria definição prévia dos casos existentes no estado. Na sequência outra representante do CNS disse que as questões relacionadas ao acesso seriam pertinentes aos gestores estaduais e municipais e às Secretarias do MS. Em seguida técnica do DGITS disse que no documento técnico que subsidiaria o fornecimento de medicamentos no estado do Espírito Santo, citando o icatibanto, não há menção a grupos ou a critérios específicos, mas de forma genérica, quanto à elegibilidade dos pacientes, sinaliza-se que qualquer paciente com angioedema hereditário seria elegível para receber tratamento com esse medicamento. Disse ainda que a médica que trabalha em serviço do mencionado estado teria falado que seriam 81 pacientes no estado todo. Representante do CNS disse que caso houvesse uma incorporação, os critérios de elegibilidade deveriam ser definidos no PCDT para a doença. Falou que o maior problema em relação à implementação de uma rede de atendimento para o atendimento de crises seria a distância entre a moradia dos pacientes e os centros de referência. Respondeu a técnica do DGITS dizendo que esses tipos de critérios, como localização geográfica e número de crises, não seriam passíveis de avaliação com base em evidências e ainda que esse assunto extrapolaria o escopo de um PCDT. Representante do CNS disse que ainda assim, rememorando a fala de especialista, seria possível estabelecer critérios com base no tipo de crises, sendo algumas indicativas de maior gravidade e outras não. Concordando, a técnica do DGITS disse que crises na laringe e na região abdominal seriam as mais graves e relacionadas à necessidade de uso de medicamentos, mas que não seria possível prever quais os pacientes que seriam acometidos por esse tipo de crise. Representante do CNS falou que a restrição de acesso com o uso de critérios de gravidade poderia gerar inequidade. Uma segunda técnica do DGITS falou que a restrição do acesso aos pacientes com crise na laringe foi de fato um dos critérios



que poderiam ter sido utilizados, mas as especialistas falaram que as crises laríngeas se estabelecem após 7 horas do início da crise e que o período anterior de 0 a 6 horas seria o intervalo de tempo ótimo para tratar prevenir essas crises. Disse ainda que em relação ao uso domiciliar, as especialistas orientaram que os pacientes elegíveis para ter os medicamentos nos domicílios seriam aqueles com crises abdominais, cujos tratamentos, decorrentes da não utilização dos medicamentos, envolveriam a cirurgia. Disse que outro grupo, segundo as especialistas, elegível seria constituído por pacientes que conseguiriam pressentir uma crise laríngea, critério que julgou muito subjetivo. Em seguida, representante do HCPA disse que a especialista já definira e informara os critérios para a utilização do icatibanto no Espírito Santo (ES), citando, a residência em zona rural com dificuldade de acesso até uma emergência, a ausência de acompanhantes que pudessem levar o paciente em crise até a emergência, histórico de crise moderada a grave tratada com icatibanto, tratamento corrente com andrógenos atenuados ou agentes antifibrinolíticos e cadastro no centro de referência. Disse que esses critérios foram apresentados na primeira reunião sobre a matéria na 121ª reunião ordinária. Representante da SAES disse que incluir critério geográfico no PCDT seria difícil, e que poderia gerar inequidades. Seguiu perguntando se o Departamento de Assistência Farmacêutica do MS já teria se pronunciado a respeito da viabilidade de implementação no Brasil de um modelo semelhante ao adotado no ES. Pediu também confirmação sobre o número de frascos do medicamento que um paciente receberia por ano no referido estado e sobre a forma de gestão desses medicamentos pela Secretaria Estadual de Saúde do estado. Complementou dizendo que a possibilidade de se estabelecer um fluxo de gestão seria vantajosa neste caso até para conseguir rastrear os pacientes e possivelmente entender melhor sobre os resultados do tratamento no Brasil. Em seguida técnica do DGITS disse que as especialistas já haviam mencionado que no estado do ES, estabelecera-se critério de devolução dos frascos nos três meses anteriores à data de validade. Representante do CONASEMS disse que tão importante quanto a equidade, mencionando a política nacional de atendimento às doenças raras, seria a universalidade de acesso. Explicou dizendo que todas as pessoas com AEH deveriam ter acesso ao tratamento de forma igualitária. Em seguida o representante da Associação Médica Brasileira (AMB) emitiu voto favorável à incorporação das tecnologias, inibidor de C1 esterase endovenoso e icatibanto, da mesma forma que o CNS. Representantes do CONAS, CONASEMS, SAES e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) emitiram votos desfavoráveis à incorporação das duas tecnologias. Em seguida representante da SECTICS disse que o voto seria a priori favorável à incorporação das duas tecnologias, mas somente em nível hospitalar, já que foram identificadas várias lacunas de informação sobre como poderia se dar a implementação das tecnologias em nível domiciliar. Perguntou se poderia emitir esse tipo de voto. Em seguida representantes da SAES disse que não havia sido informado de haver a possibilidade desse tipo de voto restritivo ao uso somente hospitalar em unidades de urgência e emergência. Disse que se possível, mudaria o voto emitido para favorável. Representante da ANS sugeriu que, caso fosse possível restringir a indicação, todos os membros que já votaram poderiam reformular os votos neste novo arranjo. Representante da CNS disse que caso



as tecnologias fossem restritas ao uso hospitalar, os próprios médicos especialistas poderiam estabelecer critérios de uso e monitorar o uso racional ou não. O representante da AMB disse que esta seria uma decisão qualificada. Representante da SECTICS perguntou ao representante da SAES se seria possível fazer isso do ponto de vista operacional. Representante da SAES disse que seria desafiador, mas que qualquer posicionamento favorável por parte da SAES estaria relacionado à possibilidade de restrição de uso aos hospitais de urgência e emergência. Representante do CONASEMS perguntou à representante da SECTICS se seria possível postergar a decisão para colher mais informações sobre essa proposta da utilização apenas em centros de referência. Disse que a identificação dos centros de referência e sua distribuição regional poderia ser uma informação relevante e possível para a discussão, pedindo confirmação para representante do CNS e da SAES. Representante da SAES disse que a operacionalização da oferta do medicamento ocorre por meio da criação de procedimento de internação na Tabela de Procedimentos do SUS, que, além da internação, admitiria também o uso do medicamento. O uso do medicamento seria operacionalizado pela criação de um procedimento especial vinculado à internação. Disse que seria interessante avaliar com as especialistas qual seria a estrutura mínima necessária à realização deste tipo de serviço e quais os centros no Brasil disporiam de tal estrutura. Representante da ANS comentou que haveria a possibilidade de tratar dessas questões operacionais quando da estruturação do PCDT para a doença e que lembrava haver um medicamento para doenças raras no SUS que seria entregue ao centro de referência e não ao paciente. O representante da SAES disse que o medicamento ao qual se referiu a representante do CNS seria utilizado para tratar lipofucinose e que estariam ocorrendo problemas no acesso em função da falta de fluxo entre a farmácia de alto custo e os centros de referência para tratar a doença, que estariam habilitados para aplicar o medicamento por via intraventricular. Representante do CNS disse que no caso da aquisição dos medicamentos por gestores hospitalares, o que ocorreria no caso da criação do procedimento, o custo do medicamento poderia aumentar e que não se teria o poder de negociação de um modelo de compras centralizadas. Disse que isso associado a variação do poder de compra entre os estados poderia dificultar o acesso, como ocorre no modelo da oncologia no SUS. Discutiu-se sobre o modelo que aquisição das imunoglobulinas que, por sugestão da representante da SECTICS, seria um modelo semelhante ao caso concreto em discussão. Representante da SECTICS reitera que votaria favorável com restrições ao uso hospitalar e que imaginaria que os serviços se estruturassem depois, com ajustes no PCDT, caso houvesse a necessidade de adaptações. Técnica do DGITS explicou que a reunião de escopo para a atualização do PCDT já ocorrera e que estas questões já teriam sido discutidas naquela ocasião. Disse que qualquer decisão que fosse tomada pelo Comitê seria então refletida no PCDT, citando o caso de restrição de uso aos hospitais. Disse os PCDTS podem ser atualizados a qualquer momento, dada a existência de fato novo, e que o uso domiciliar se trataria de uma ampliação de uso, caso o uso restrito aos hospitais fosse aprovado. Em seguida a representante do CNS disse que caso fosse aprovada a recomendação de uso hospitalar restrito não interferiria com a autonomia dos estados em implementar seus próprios protocolos de uso. Representante da SECTICS disse que votaria



favoravelmente à incorporação dos medicamentos, inclusive o de uso subcutâneo, somete-se restrito ao uso hospitalar pois dessa forma conseguir-se-ia prever de forma mais acurada o montante do impacto orçamentário relacionado à incorporação. Em seguida a representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) votou favorável à incorporação dos dois medicamentos. O representante da SAES perguntou à representante da SECTICS qual teria sido o motivo pelo qual emitiu voto favorável às duas tecnologias e não a uma só. Representante da SECTICS respondeu que uma das tecnologias, o icatibanto, não poderia ser utilizado em gestantes e por isso a outra medicação deveria ser incorporada também. Disse ainda que do ponto de vista de impacto orçamentário as duas medicações seriam muito semelhantes. O representante da SAES disse que poderia mudar o voto da SAES caso o uso ficasse condicionado ao uso hospitalar e a outras medidas que considerou importantes para que houvesse um melhor controle sobre o uso da medicação, tais como capacitação das equipes de saúde e criação de linhas de cuidado para a doença. Em seguida representante da ANS emitiu voto favorável, considerando a manutenção dos condicionantes sugeridos. Encerrou-se então a apreciação final da matéria. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação final: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano para tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 857/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública acetato de icatibanto para o tratamento de crises agudas de pacientes adultos diagnosticados com angioedema hereditário com deficiência de inibidor de C1 esterase (tipos I e II).

Tecnologia: Acetato de icatibanto.

Indicação: Tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do acetato de icatibanto para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência clínica é escassa e não considera o desfecho de mortalidade; que a avaliação econômica deveria considerar um desfecho duro



de mortes evitadas para aprimorar a interpretação do benefício da tecnologia no tratamento das crises de angioedema, não somente QALY conforme apresentado; que o custo de tratamento anual e impacto orçamentário incremental são elevados; e que, embora haja comodidade ao paciente para armazenamento e administração domiciliar, outros aspectos de implementação e de âmbito da assistência farmacêutica deveriam ser profundamente discutidos antes de uma recomendação favorável à incorporação.

Consulta Pública (CP) nº 39/2023: Disponibilizada no período de 28/09/2023 a 17/10/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 39/2023: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

ATA: A reunião iniciou-se com a empresa Takeda Pharma Ltda apresentando sobre o icatibanto para tratamento de crises de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH). Membros do comitê questionaram a indústria sobre a validade do medicamento e se a indústria tinha registros de pacientes que deixaram o medicamento vencer. A demandante relatou que a validade é de 36 meses e que há um acordo com o Ministério da Saúde sobre a validade dos medicamentos. Em relação aos dados de utilização e vencimento eles não possuem e confirmaram que o acetato icatibanto não pode ser utilizado em gestantes por falta de estudos nessa população. Após a apresentação da indústria, conforme solicitado na reunião de apreciação inicial, a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados falou sobre a disponibilidade na rede de plasma congelado. O representante informou que onde houver banco de sangue há plasma congelado. Pode ocorrer demora para chegar ao paciente pelo condicionamento da demora em fazer a tipagem sanguínea do paciente. Na sequência, a colaboradora do NATS apresentou o contexto da demanda e as contribuições recebidas no período de consulta pública, a qual ficou vigente no período de 28/09/2023 a 17/10/23. Foram recebidas 315 contribuições, 28 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 287 pelo formulário de experiência e opinião. Todas discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Entre as contribuições técnico-científicas foram recebidos 07 anexos relacionados aos aspectos das evidências clínicas e econômicas do Relatório de Recomendação da Conitec. Foram 06 “cartas” de Serviços/Centros de Referência Estaduais em alergia e imunologia contrários à decisão da Conitec e 01 ofício da empresa fabricante da tecnologia. Das contribuições de experiência e opinião, 285 expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. Pacientes com experiência no uso da tecnologia salientaram seus efeitos positivos: rapidez no controle das crises; a segurança e a facilidade de uso em situações de crise; a redução de episódios de internação e dos gastos com sua saúde; pouca limitação relacionada à idade do usuário; e melhora na qualidade de vida ao promover uma vida normal e digna. Como efeitos negativos e dificuldades, descreveram dor e eritema no local de aplicação, caracterizados como menores e passageiros diante dos benefícios que agrega e alto custo para desembolso direto. A empresa fabricante da tecnologia apresentou nova proposta de preço, sendo possível atualização dos estudos econômicos, conforme solicitações do Comitê de Medicamentos da Conitec. As especialistas presentes destacaram que com a disponibilidade do icatibanto o paciente utiliza



e não precisa ir para o hospital. Somente em casos de edema de laringe a recomendação é o paciente aplicar a dose de Icatibanto e após ir buscar atendimento hospitalar. Também destacaram que atendem pacientes que utilizam icatibanto há anos para controle das crises abdominais, de face e laríngeas. A representante da SECTICS questionou o NATS sobre o número de crises foram utilizadas para a elaboração dos modelos econômicos. A colaboradora destacou que usaram 5,35 crises médias por ano por paciente. Uma das especialistas complementou relatando que no Estado do Espírito Santo 81 pacientes já utilizam icatibanto nas crises. Metade desses pacientes tem em média uma crise por ano e aproximadamente 15% têm mais de cinco crises por ano. Desses pacientes atendidos aproximadamente 95% necessitaram apenas de uma seringa de icatibanto para controle de crises por ano. Desses 13% tiveram crise laríngea (de um total de 822 crises). Na sequência a coordenadora da CGPCDT apresentou o fluxo de cuidado do angioedema hereditário apresentando os tratamentos disponíveis no SUS. A representante da SECTICS questionou as especialistas sobre ter Icatibanto nas emergências e em casa seria suficiente. As especialistas destacaram que em alguns casos mais graves e em gestantes seria importante o uso do C1 esterase discutido na pauta anterior item 6.a dessa mesma reunião. A representante da SECTICS reforçou a informação com as especialistas que icatibanto deve estar com os pacientes para evitar agravamento de crises e elas confirmaram a informação. Após foi aberta para discussão e o representante da defensoria pública questionou se caso o medicamento não seja incorporado se terá impacto nos Estados que já disponibilizam como é o caso do Espírito Santo. Em resposta a representante do CONASEMS relatou que não é impeditivo para os Estados continuarem disponibilizando o medicamento para seus pacientes. A representante da SECTICS comenta que é uma situação de saúde complicada. Apesar de ter plasma congelado disponível o tratamento da crise é de urgência para evitar complicações e o plasma depende do paciente ir até o hospital. Destaca que outros países não estão mais utilizando plasma e que o C1 esterase é um medicamento antigo e amplamente utilizado e que é importante o resgate das crises desses pacientes com Angioedema hereditário. Porém as análises de custo-utilidade e impacto orçamentário não estão refletindo os desfechos de mortes evitadas ficando difícil de avaliar. O representante do CONASS afirmou que não há dados de anos de vida salvos disponíveis e que a vida desses pacientes vai além do tratamento das crises e que existe o plasma como tratamento. A representante do CNS declarou ser a favor da incorporação e a importância de ter uma linha de cuidado implementada para esses pacientes. A discussão deverá ser feita no PCDT de como cuidar desses pacientes e acompanhá-los. O representante da SAES afirmou que houve pouca alteração da apreciação inicial em relação ao retorno da consulta pública e que os elementos para tomada de decisão são muito difusos tornando a decisão difícil. Sugeriu que pela falta de informações talvez recomendar favorável mediante pesquisa para mostrar a eficiência da tecnologia. A representante do CONASEMS abordou a experiência exitosa relatada pela especialista no Espírito Santo e que por ser um Estado com menor território as redes de comunicação e transporte podem ser mais efetivas contribuindo para o tratamento mais eficiente dessa população e que isto pode não se replicar em Estados com territórios maiores. A representante da SECTICS reforça o alto impacto



orçamentário apresentado para tratar essa população e a importância de resgatar esses pacientes durante as crises. A coordenadora da CGPCDT comenta que todos os pacientes do Espírito Santo têm o icatibanto em casa. Não há critérios específicos e não teria como estabelecer critérios para uso e dispensação baseados em evidências. Outro membro da SECTICS complementa reforçando que não há como privilegiar apenas pacientes com crise laríngea pois outras crises também causam problemas graves. Colaboradora do HCPA leu para o comitê os critérios do Espírito Santo para disponibilização e uso do Icatibanto. A representante do CONASEMS destacou a importância se ser considerado o princípio de equidade e a operacionalização com acesso universal para todos que tem AEH. No momento da votação a representante da SECTICS foi favorável ao uso hospitalar da tecnologia. O CNS, AMB, SGTES, ANS acompanharam o voto da SECTICS. Os outros membros do Comitê, CONASS, CONASEMS e SAES, foram desfavoráveis a incorporação do icatibanto. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação final: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário tipos I e II, condicionado ao uso restrito hospitalar e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Para essa recomendação, a Conitec considerou que permaneceram algumas incertezas para recomendar o uso da tecnologia a toda a população-alvo inicialmente pleiteada e que o uso dentro do contexto domiciliar poderia resultar em impacto orçamentário importante. Por outro lado, a tecnologia se mostrou uma alternativa para tratamento de crises de angioedema, com facilidade de adesão, por se tratar de administração via subcutânea. Assim, os membros do Comitê sugeriram que os critérios de linha de cuidado sejam definidos no PCDT e que fossem capacitadas as equipes que farão atendimento desses pacientes e administração do medicamento nos centros de referência. Foi assinado o registro de deliberação nº 858/2023.

Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para a profilaxia de crises de angioedema hereditário).

Tecnologia: Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (uso subcutâneo).

Indicação: Profilaxia de crises de Angioedema Hereditário tipos I e II (AEH).

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: 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 de uso subcutâneo



para profilaxia de crises de angioedema hereditário, considerando o alto custo incremental da tecnologia em comparação ao cuidado padrão.

Consulta Pública (CP) nº 45/2023: Disponibilizada no período de 10/10/2023 a 30/10/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 45/2023: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

ATA: A reunião iniciou-se com colaborador do NATS apresentando o contexto da demanda e as contribuições recebidas no período de consulta pública, a qual ficou vigente no período de 10/10/2023 a 30/10/23. Informado que foram recebidas 46 contribuições técnicas-científicas e destas 98% não concordavam com a recomendação inicial da Conitec, sendo favoráveis a incorporação da tecnologia no SUS (Sistema Único de Saúde). Relatado que a empresa fabricante fez uma contribuição, alegando que o modelo desenvolvido pelos pareceristas não contabilizaram, de maneira satisfatória, o número de crises que os pacientes com angioedema hereditário irão apresentar ao longo do horizonte de tempo estudado, subestimando o incremento de QALY (Anos de Vida Ajustados a Qualidade) e, conseqüentemente, superestimando os valores da RCEI (Razão de Custo Efetividade Incremental) e RCUI (Razão de Custo Utilidade Incremental) obtidas, apresentou uma proposta no impacto orçamentário para dois cenários, sendo o primeiro para pacientes crianças e adolescentes com idade ≥ 8 anos (até 17 anos) e o segundo para pacientes grávidas e ou em amamentação (período de 15 meses, gravidez 9 meses e amamentação 6 meses), além de informar que o preço analisado para o modelo econômico e impacto orçamentário sofreu reajuste na tabela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) passando a ter o valor de R\$ 9.832,01 PMVG18% por frasco e não de R\$ 9.310,61 como informado no relatório disponibilizado em consulta pública. Para o formulário de experiência e opinião, colaborador do NATS informou que houve 84 contribuições, destas 100% não concordaram com a recomendação inicial da Conitec, portanto opinando a favor da incorporação da tecnologia no SUS. Após a apresentação realizada pelo colaborador do NATS, representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) perguntou sobre o impacto na profilaxia e colaborador do NATS esclareceu que o impacto pode variar entre R\$ 1 milhão e R\$ 3 milhões a depender da quantidade de utilização de frascos, com o custo atualizado do preço informado pelo demandante. Especialista ressaltou que tem um paciente em tratamento atualmente e que após a utilização dessa medicação, o paciente não apresentou nenhuma crise. Representante da SECTICS ressaltou que perguntou a empresa na primeira demanda sobre a utilização da via subcutânea para a profilaxia e eles responderam que havia pouco uso dessa tecnologia. Especialista ressaltou que para profilaxia atualmente só existe o danazol o qual é contraindicado para o uso em crianças, e que existem pacientes que não respondem ao danazol, que essa medicação seria para uma população restrita que apresenta a doença. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) questionou sobre as outras agências de ATS (Avaliação de Tecnologia em Saúde) se essa tecnologia é utilizada, se há cobertura, porque no relatório encaminhado a consulta pública não há avaliação dessa tecnologia pelo NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e CADTH (Canadian Agency for

Drugs and Technologies in Health). Especialista ressaltou que a tecnologia é incorporada em outros países da Europa, EUA, Canadá e Israel. Representante do CFM questionou se isso é publicado, documentado em relatório, especialista disse que há publicações feitas pelos próprios países e representante da SECTICS perguntou se são diretrizes das sociedades médicas, e especialista ressaltou que sim. Representante do CFM insiste nessas avaliações por que no relatório publicado para consulta pública consta que não há publicações do NICE, CADTH, e especialista disse que foi incorporado porque eles são pagos pelo governo em Países como, França e Israel, ressaltou que EMA (European Medicines Agency) e FDA (U.S. Food and Drug Administration incorporaram) avaliaram a tecnologia e técnica do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) esclareceu a especialista sobre o questionamento do representante do CFM sobre a avaliação da tecnologia por agência de ATS, ressaltou que EMA e FDA não entra na busca, pois são agências regulatórias, a tecnologia é aprovada mais não há avaliação por parte das agências de ATS. Após foi aberta para discussão e representante da SECTICS ressaltou que na primeira reunião, essa demanda foi encaminhada como desfavorável e que após a consulta pública, não apresentou um cenário diferente da primeira avaliação, ressaltou que a empresa não ofereceu nenhum desconto e ainda apresentou um novo preço CMED reajustado, o qual aumentou o impacto orçamentário, que ficou em torno de R\$1 milhão no primeiro ano e ao final de quinto ano um acumulado que chega a bilhões de reais. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada a Saúde) ressaltou que a demanda apresenta um impacto alto para uma quantidade pequena de pessoas e representante do CFM colocou que a empresa não realizou nenhuma tentativa de ajuste de preço. Representante da SECTICS sugeriu o encaminhamento da demanda como desfavorável a incorporação e todos os membros acompanharam o voto. Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação final: Diante do exposto, os membros do plenário, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação do Inibidor da C1 esterase derivado de plasma via subcutânea para profilaxia de crises de angioedema hereditário no Sistema Único de Saúde (SUS). Foi assinado o Registro de Deliberação 859/2023.

Apreciação inicial do ravulizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe.

Tecnologia: Ravulizumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AstraZeneca Rare Disease.

Apresentação: Apresentado por parecerista do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA).



ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação do contexto da demanda, onde foram identificados o demandante, a tecnologia em avaliação e sua respectiva indicação de uso, introdução sobre a condição de saúde, pergunta de pesquisa, evidências clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e evidências econômicas. De acordo com os resultados apresentados, os estudos apontam benefícios potenciais na resposta clínica e segurança das duas tecnologias. O perfil de segurança foi considerado adequado e similar ao eculizumabe. Uma análise de custo-minimização foi apresentada pelo demandante e considerada correta e adequada. O número inicial no primeiro ano de pacientes elegíveis ao tratamento com ravulizumabe seria de 1.032 pacientes. Haveria uma economia potencial de cerca de R\$ 1,47 milhões por paciente e de R\$ 115 milhões ao longo de cinco anos. No monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) foram identificadas sete tecnologias e apenas uma possui registro na Anvisa. Em seguida foi apresentado um monitoramento do uso do eculizumabe no SUS. Um histórico do processo de análise, desde a primeira portaria de incorporação com condicionantes (12/2018), reavaliação e retirada de condicionantes (09/2021), primeira compra administrativa pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) em 10/2022 até o registro de dispensação da tecnologia no SUS (02/2023). Nessa apresentação foi verificado que o valor registrado na última aquisição federal foi de R\$ 15.386,38 (29% de desconto sobre o valor PMVG 18%). Em outro momento foi realizada a apresentação da representante da perspectiva do paciente, uma paciente residente do estado do Rio de Janeiro. No relato a paciente falou sobre fadiga extrema, cansaço e inúmeras transfusões quando ocorriam hemólises. O uso do ravulizumabe foi iniciado em 2018 e a paciente não utilizou outra tecnologia anteriormente. Após iniciado o tratamento a paciente não percebeu mais o cansaço e fadiga observados antes do tratamento. A infusão do medicamento é feita no HemoRio, conforme relato, em um intervalo de oito semanas. A Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS/DGITS/SECTICS/MS) informou que já há quatro biossimilares do eculizumabe, no entanto nenhum tem registro na Anvisa. Diante de todas as informações apresentadas os membros do Comitê entenderam que há uma possibilidade da chegada de novos biossimilares e para eculizumabe, cuja fabricante é a mesma de ravulizumabe, o que poderia ser uma estratégia de mercado. Além disso, como o preço proposto para incorporação de eculizumabe não foi mantido nas negociações para implementação haveria uma grande incerteza da empresa manter o preço de ravulizumabe após uma recomendação de incorporação. Inicialmente não haveria justificativas para substituição de eculizumabe por ravulizumabe, como possível estratégia da empresa. O representante do CFM reitera que para o SUS o incremental de preço seria importante, no entanto, caberia recomendar a incorporação de ravulizumabe até que ele possa ser substituído por biossimilares mais baratos, como identificados no MHT. A representante do CNS acrescentou à discussão que muitos pacientes que tratam com eculizumabe têm dificuldades de acesso devido aos critérios de inclusão do PCDT, que seria um problema de logística relacionado ao envio do medicamento ao centro de referência onde será feita a infusão, ou seja, o paciente não teria autorização de fazer a retirada do medicamento. Nem sempre a logística do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) tem funcionado para o envio



do medicamento ao centro de referência, de acordo com relatos de pacientes em contato com o CNS. Outra questão também apresentada é a oportunidade de redução do número de infusões ao migrar o tratamento de eculizumabe para ravulizumabe, uma diminuição de ida ao centro de referência importante levantada. O representante da SAES parabenizou a apresentação da CMTS e o monitoramento das práticas de negociação que têm sido feitas junto ao MS, considerando que essas informações podem ajudar a pautar as recomendações da Comissão. Comentou que seria importante esse monitoramento também por parte das próprias áreas técnicas, atuando no sentido de solicitar a reavaliação das tecnologias incorporadas cujo preço tenha aumentado exponencialmente desde a incorporação ao SUS. Concordou que é possível que a demanda em pauta seja uma estratégia da empresa fabricante, que estaria prevendo a redução de preço de eculizumabe, em um cenário em que estão previstas as chegadas de quatro biossimilares. O representante do CFM fez um comentário sobre esse problema e levantou uma reflexão sobre pautar nos PCDTs a possibilidade de uso da tecnologia mais barata, desde que não inferior aos comparadores. O comitê questionou o grupo parecerista sobre qual seria o parâmetro que mais influencia o modelo econômico, ao qual foi esclarecido que foi o custo do medicamento, seguido da epidemiologia de percentual da faixa etária para cálculo da dose, considerando que ravulizumabe é peso dependente. Uma divergência no preço de eculizumabe foi identificada no dossiê da empresa, comparando-se com o último contrato de compra do DLOG, portanto, foi solicitado que o grupo parecerista fizesse uma atualização dos cálculos apresentados. Considerando o exposto, sobre a possibilidade de novos biossimilares e intercambialidade dos medicamentos, o representante da SAES considerou que há incertezas importantes para encaminhar um parecer favorável no momento, encaminhando voto desfavorável à incorporação. Considerando a competitividade de mercado que os biossimilares têm trazido para o SUS, ao contrário do que se esperava no passado, a representante do CNS acredita que antes dessas questões tem que ser refletido as vantagens que a incorporação de ravulizumabe teria no conforto do paciente em ter reduzidas os números de infusões, portanto, foi manifestado voto favorável à incorporação. Conasems, Conass, ANS e SECTICS acompanharam as considerações da SAES, também com voto desfavorável à incorporação da tecnologia. O CFM acompanhou considerações e o voto favorável do CNS. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação preliminar: os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ravulizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Daniel Simões Coelho	SESAI/MS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Eliana Maria Ribeiro Dourado	CONASS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS