

## Ata da 16ª Reunião Extraordinária da Conitec

### Comitê de Medicamentos

01 de novembro de 2023

#### Membros do Plenário

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

**Ausentes:** SE/MS, SESAI/MS e SAPS/MS.

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

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

#### **Reavaliação do nirmatrelvir+ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco.**

**Título do tema:** Reavaliação do nirmatrelvir+ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco.

**Tecnologias:** associação dos medicamentos nirmatrelvir e ritonavir.

**Indicações:** Pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença e até 5 dias desde início dos sintomas.

**Solicitação:** Reavaliação de incorporação.

**Demandante:** Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS).

**Recomendação de incorporação da Conitec (2022):** o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do nirmatrelvir + ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento de Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade  $\geq$  18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade  $\geq$  65 anos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 724/2022.

**Apresentação:** Pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (Nats/INC).

**ATA:** A reunião foi iniciada com a apresentação a contextualização da demanda, onde foram identificados o demandante, as tecnologias em avaliação sua indicação de uso. Em 2022 a tecnologia havia sido avaliada e incorporada ao SUS, com uma condicionante de reavaliação em até 12 meses após a sua disponibilização. Uma introdução sobre a condição de saúde, detalhamento da pergunta PICO e apresentação das evidências

clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e econômicas foi feita pelos pareceristas. Em conclusão, o uso do nirmatrelvir/ritonavir foi apresentado como efetivo e seguro para pacientes com covid-19 leve a moderada não hospitalizados vacinados que apresentam alto risco de agravamento da doença. A partir dos estudos observacionais de mundo real incluídos, os resultados do ensaio clínico do medicamento nirmatrelvir/ritonavir, demonstrando que o tratamento de pacientes de grupos de risco foi capaz de reduzir o risco de desfechos desfavoráveis como internação e óbito entre cerca de 50% e 70%, inclusive entre pacientes previamente vacinados. A análise de impacto orçamentário do relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir foi atualizada considerando-se o cenário atual da pandemia no Brasil. De acordo com a nova análise, o uso do nirmatrelvir/ritonavir por pacientes com idade  $\geq 65$  anos e imunossuprimidos com idade  $\geq 18$  anos, resultaria em uma economia de recursos de R\$ 408.957.111,38 em 5 anos. Foi relatado pelos pareceristas do Nats que relatos de médicos infectologistas corroboraram sobre a dificuldade de acesso ao medicamento no último ano de incorporação, houve dificuldade na obtenção de dados sobre os casos leves de covid-19 porque a base de dados teria sido descontinuada e a disponibilização de testes de antígenos caseiros reduziram as notificações de casos, pois os pacientes não reportavam aos estabelecimentos de saúde. Em seguida, representantes da Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos do Departamento de Assistência Farmacêutica (CGAFME/DAF/SECTICS/MS) fizeram uma apresentação do levantamento de estoques, distribuição e dispensação do medicamento no último ano, desde a incorporação ao SUS. Foi apresentado que ainda é alto o número de casos de síndrome gripal relacionada à covid-19, principalmente na população de idosos e imunossuprimidos. Sobre a aquisição dos tratamentos, um quantitativo de 100 mil foi recebido em duas parcelas (outubro de 2022 e janeiro de 2023) para atender a população indicada na recomendação de incorporação. Também se citou que foi criado um guia para uso do tratamento e distribuído aos Estados e estabelecimentos de saúde, dentre outras ações como seminário ambulatorial e webinar. Os critérios de destruição para cada estado da federação foram apresentados, com detalhamento de envio dos lotes, onde 100% do primeiro lote de 50 mil foi enviado e 52% do segundo lote de 50 mil já foi enviado. Sobre a dispensação, apenas 4.527 registros foram encaminhados pelos municípios, Estados e DF, demonstrando que há um subregistro de dispensação dos tratamentos. Como justificativas de reporte de baixa dispensação as Secretarias Estaduais de Saúde justificaram que (a) haveria um problema no formulário de dispensação; (b) resistência dos médicos em prescrever; (c) recusa dos pacientes; (d) critérios de uso muito restritos; (e) grande número de interações medicamentosas; e (f) dificuldade de criação de fluxos de acesso do medicamento em alguns estados e municípios. Solicitações de ampliação de prazo de validade foram feitas junto à empresa e Anvisa, considerando dados de segurança dos medicamentos, no entanto, alguns lotes foram perdidos porque as drogas teriam prazos de validade diferente. Em informações adicionais apresentadas, a CGAFME esclareceu que está estudando estratégia para obtenção de dados mais precisos para a distribuição e dispensação do estoque ainda disponível no MS, de 35 mil tratamentos. A área técnica das infecções imunopreveníveis fez uma intervenção

comentando da necessidade de atualização de orientações do guia prático de notificação e tratamento e discutiu a dificuldade de uso da ficha de notificação, considerada longa e difícil preenchimento na rotina do consultório na prática clínica. Justificou-se os benefícios do preenchimento correto da ficha, no entanto, se houvesse o entendimento de não necessidade de preenchimento que seria possível excluir a recomendação de seu preenchimento do guia. O representante da SVSA questionou aos pareceristas do Nats o uso do risco relativo de 0,12, oriundo do ensaio clínico publicado na New England, ou se não seria o caso de avaliação de incerteza trabalhar com riscos relativos menos favoráveis ao medicamento. Em resposta os pareceristas justificaram que a escolha desse valor foi baseada num critério metodológico de uso da melhor evidência disponível, que no caso seriam os estudos clínicos randomizados, mas concordaram que apurar a sensibilidade do dado seria interessante com riscos mais elevados, entre 50% e 60%, como sugerido, para tentar mimetizar os resultados de risco dos estudos observacionais de mundo real. O representante do CNS questionou se em outros países haveria um formulário de notificação tão complexo como o brasileiro. O Nats esclareceu que não teria acesso a essa informação. O representante do CFM questionou sobre a análise de subgrupo e tamanho de efeito, considerando que atualmente a população estaria com esquemas vacinais mais completos em relação àquele em que se encontravam os sujeitos de pesquisas quando os estudos foram realizados. Criticou ainda a necessidade de preenchimento do formulário de notificação, que atrasa o atendimento no contexto de urgência e emergência. A representante do CNJ questionou se o perfil de uso, considerando imunossuprimidos, seria a população do pleito e se a evidência também foi representativa da população idosa. O Nats esclareceu que a coorte apresentada nos estudos inclui idosos, mas não é composta unicamente pela população alvo pleiteada para o uso do tratamento. O modelo foi atualizado e o medicamento continuou custo-efetivo apesar do status vacinal completo em que se encontra a população do país. A representante dos Nats no Comitê questionou sobre a utilização dos dados informados no formulário de notificação na apresentação da evidência. Os pareceristas esclareceram que os dados não foram utilizados porque não se trata de uma informação disponível online, pois é um formulário em papel e não digitado, preenchido por uma parcela muito pequena dos estabelecimentos. Um consultor do DAF questionou sobre a limitação da evidência apresentada que não foi vacinada e se foi identificada algum outro estudo que pudesse ser mais representativo da população alvo da tecnologia. Em esclarecimento, os pareceristas assumiram que a validade externa dos estudos observacionais é limitada, porém, já conhecida e que não foram identificados outros estudos em população mais representativa ou realizado no Brasil. No entanto, o grupo entende que a evidência apresentada para população estrangeira vacinada não teria uma direção de efeito diferente na população brasileira, uma vez que a efetividade do tratamento foi observada e a segurança comprovada, seria plausível assumir que o tratamento funcionaria também no Brasil. Enfim, a presidente do Comitê ponderou que as evidências apresentadas seriam representativas da população alvo, de alto risco com covid-19, que não foram apresentados resultados divergentes da recomendação prévia e sugeriu a manutenção dos critérios ou se algum membro teria sugestão para alteração ou revisão dos critérios, para

ampliação do acesso, embora não visse vantagem nessa ação devido ao preço de aquisição do tratamento, mantido em 250 dólares pelo fabricante. Considerando que os estudos apresentados representariam a população alvo e que não foram avaliados estudos com outros critérios de inclusão, os membros concordaram em não alterar a definição da população alvo do tratamento, sem revisão dos critérios. Foi solicitada apresentação da atualização do modelo econômico e impacto orçamentário, após a consulta pública, para conhecimento do Comitê. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação preliminar:** os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à manutenção da incorporação no SUS do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados com idade a partir de 65 anos ou pacientes imunossuprimidos a partir de 18 anos de idade.

**Apresentação das contribuições de consulta pública do pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento.**

**Tecnologia:** Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia)

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

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** Universidade Federal da Bahia e Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS.

**ATA:** Iniciou-se a apresentação do tema com uma fala da representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), durante a qual explicou que a apreciação inicial desse tema ocorrera na 120ª reunião ordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec-, em junho de 2023. Disse que após a apreciação inicial do tema, o Comitê de Medicamentos emitiu recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático. Seguiu-se então a apresentação das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião por colaboradora da Universidade Federal da Bahia (UFBA). A colaboradora iniciou a apresentação fazendo um breve histórico sobre o que fora discutido durante a 120ª reunião ordinária da Conitec, explicando que, naquele momento, os membros do Comitê de Medicamentos entenderam que apesar de considerarem o medicamento eficaz e seguro para a indicação proposta, identificaram que as estimativas de custo-efetividade e impacto orçamentário seriam desfavoráveis

ao Sistema Único de Saúde (SUS). Falou que a consulta pública número 37/2023 ficou vigente no período de 18/09/2023 a 09/10/2023. Passou então a apresentar os resultados da avaliação global das contribuições, dizendo que foram recebidas ao total 79 submissões e que em todas elas houve manifestação favorável à incorporação da tecnologia. Disse também que em 43% das contribuições os participantes informaram que haviam utilizado o medicamento. Em seguida falou que as contribuições recebidas foram classificadas de acordo com o tema de que tratavam em quatro categorias temáticas, a saber, acesso ao medicamento; direito à saúde; efetividade do medicamento e qualidade de vida. Sobre o tema do acesso disse que a percepção dos participantes remete à discrepância entre os pacientes beneficiários de planos de saúde, os quais hoje têm acesso ao medicamento, e os pacientes exclusivamente dependentes do SUS, que ainda não têm. Em relação à efetividade destacou as contribuições sobre o aumento do tempo de vida e diminuição do risco de morte associados ao uso do pembrolizumabe. Da mesma forma explicou que nas contribuições avaliadas houve destaque para o argumento de que o tratamento estaria associado à melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Em seguida passou a falar sobre as contribuições que continham relatos de experiência com a tecnologia. Destacou então os seguintes aspectos positivos e facilidades relacionados ao uso do pembrolizumabe: a posologia do tratamento seria favorável aos pacientes, com baixo número de aplicações periódicas; o uso do medicamento estaria relacionado a uma melhoria considerável no quadro clínico dos pacientes, porque, o tempo de tratamento seria menor e possibilitaria a diminuição do uso de outros medicamentos. Além disso houve destaque à rápida recuperação de um paciente que, já com quadro avançado de metástases ósseas, experimentou reversão desse quadro. Em seguida passou a falar sobre as contribuições nas quais contavam aspectos negativos e dificuldades relacionados ao uso do medicamento. Na apresentação dos resultados da análise dessas contribuições, destacou aspectos como o alto custo, efeitos imuno-mediados e efeitos colaterais do medicamento. Explicou que além da experiência com a tecnologia em análise, foram recebidas contribuições sobre experiência com outras tecnologias utilizadas no tratamento do câncer de pulmão. Passou então a discorrer sobre os aspectos positivos e negativos relacionados ao uso dessas outras tecnologias, além de falar sobre o conteúdo dos anexos submetidos em conjunto com as contribuições. Ao final da apresentação da colaboradora da UFBA iniciou-se a apresentação de colaboradora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc) sobre as contribuições recebidas pelo formulário técnico-científico. Antes de apresentar o resultado da análise das contribuições técnico-científicas a colaboradora fez uma contextualização sobre o tema, abordando os seguintes aspectos: priorização de subgrupo da população elegível a receber tratamento com pembrolizumabe, seguindo recomendação de especialistas presentes na 120ª reunião ordinária da Conitec; outros ajustes realizados na estimativa da população elegível também para atender recomendações dos referidos especialistas e informações recebidas do fabricante da tecnologia sobre proposta de preço e outras. Sobre a priorização de subgrupo disse que durante a 120ª reunião ordinária da Conitec, sugeriu-se que se priorizasse o subgrupo da população elegível com expressão do ligante de morte programada 1 (PDL-1) maior do que 50%. Essa sugestão partiu da constatação de que, para esse subgrupo, o benefício associado ao tratamento com pembrolizumabe em monoterapia, em relação à quimioterapia, seria

maior, tanto em termos de prolongamento de sobrevida global (SG) quanto em relação ao aumento da sobrevida livre de progressão (SLP). Falou que foi possível identificar também maior benefício em relação à incidência de eventos adversos, menos frequentes no grupo tratado com pembrolizumabe. Em seguida apresentou os resultados de estudo de custo-efetividade elaborado já com esse subgrupo e, portanto, utilizando os dados de estudo específico no qual se avaliou a eficácia e segurança de pembrolizumabe na população com expressão de PDL-1 maior que 50%. Para esse novo estudo de custo-efetividade, disse que foi utilizado o preço do medicamento proposto pela empresa durante o período da consulta pública, qual seja, R\$ 8.021,43 por rasco-ampola. Disse que o preço utilizado anteriormente fora de R\$ 13,092,65 por frasco-ampola, extraído do Banco de Preços em Saúde (BPS), mais especificamente do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG. Apresentou o resultado do estudo de custo-efetividade dizendo que a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) resultante da comparação entre pembrolizumabe em monoterapia e quimioterapia foi de R\$201.366,00/anos de vida ajustados pela qualidade (da sigla em inglês *quality adjusted life years* -QALY). Em seguida apresentou os resultados de análise de sensibilidade, destacando que o parâmetro que mais influenciou o ICER foi o custo do tratamento do pembrolizumabe, cuja variação provocou grandes alterações no ICER calculado para o cenário base. Disse que mesmo para cenários projetados com os menores preços de pembrolizumabe, o ICER permaneceu acima do limiar de custo-efetividade utilizado no SUS para doença graves, de R\$ 120.000,00/QALY. Em seguida apresentou os resultados de análise de impacto orçamentário realizada pelo grupo do Haoc, destacando que, diferentemente da estimativa apresentada na 120ª reunião ordinária, para esta análise considerou-se apenas a população com expressão de PDL-1 maior que 50% e desconsiderou-se, da população elegível, a pedido de especialistas presentes naquela reunião, os pacientes que apresentassem, além da mutação PDL-1, as mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (da sigla em inglês - *epidermal growth factor receptor* - EGFR) ou a presença de translocação no gene da quinase de linfoma anaplásico (da sigla em inglês *anaplastic lymphoma kinase* – ALK). Disse que a estimativa da população com expressão de PDL-1 maior que 50% foi de 17,8% do total de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático ou avançado. Disse que esses abatimentos causaram uma diminuição na estimativa da população legível em relação à primeira análise, com número de elegíveis que variaram entre 928 no primeiro ano até 941 no quinto ano. Falou que o impacto orçamentário acumulado em cinco anos representativo de uma incorporação do pembrolizumabe seria de R\$ 416.057.181,00. Disse que para o cálculo deste impacto orçamentário foram considerados, além do valor de aquisição do medicamento, outros gastos relacionados ao tratamento integral desses pacientes. Mostrou que quando consideraram somente os gastos com a aquisição do medicamento a estimativa de impacto orçamentário para cinco anos caiu par R\$ 412 milhões. Em seguida passou a apresentar os resultados da avaliação das contribuições da consulta pública, informado que foram recebidas 73 contribuições, das quais 71 traziam posicionamento contrário à recomendação preliminar da Conitec. Em relação ao conteúdo das contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec disse que houve destaque para os argumentos de que a doença é grave e que o tratamento com pembrolizumabe representaria uma tecnologia inovadora com importante impacto na

prática clínica e história natural da doença. Falou que houve também destaque para os benefícios relacionados ao tratamento com pembrolizumabe, mais especificamente, aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Complementou apresentando o conteúdo das contribuições sobre o estudo econômico, com enfoque no impacto econômico do tratamento em termos de diminuição de hospitalizações e consumo de recursos em saúde, mas com a ressalva de que os custos com o medicamento poderiam ser reduzidos. Disse em seguida que a empresa submeteu uma proposta de oferta de programa de testagem ao SUS, que seria realizado em colaboração com laboratórios qualificados, para os biomarcadores ALK, EGFR e PDL-1, sem custo adicional e com cobertura nacional. Mostrou em seguida o conteúdo das contribuições da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Disse que o conteúdo se referia à priorização do tratamento com pembrolizumabe para indivíduos com expressão de PDL-1 maior que 50%. Ao final da apresentação, representante da SECTICS/MS perguntou se, em função da pequena diferença entre os valores estimados de impacto orçamentário acumulado, considerando apenas a aquisição do medicamento ou outros gastos em saúde, o componente mais representativo do valor estimado para o impacto orçamentário seria o de aquisição do medicamento. A colaboradora respondeu que os gastos mais expressivos seriam com a aquisição do medicamento. Em seguida representante do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) perguntou se o desconto oferecido pela empresa fora apresentado durante a consulta pública ou antes. Disse também que o pembrolizumabe foi incorporado pela Saúde Suplementar de forma automática, sem avaliação por se tratar de medicamento injetável. Disse que o preço do pembrolizumabe constante na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed) fora estimado em um cenário em que havia apenas uma indicação pleiteada para o medicamento, mas que hoje é um dos medicamentos com o maior número de indicações terapêuticas, com resultante aumento do número de usuários do medicamento na Saúde Suplementar. Complementou que, dado o aumento do número de indicações e do consumo do medicamento, esperaria que houvesse um reajuste para menor do preço. Representante da SECTICS/MS complementou que o número de indicações pleiteadas para incorporação ao SUS também aumentou. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária disse que em março foi registrada a 30ª indicação para o medicamento. Representante da Secretaria de Atenção Especializada do Ministério da Saúde (SAES/MS) reiterou o que fora comentado pelos outros membros do Comitê, complementando que, sobre a incorporação do medicamento para tratamento de melanoma em 2020, a SAES não tem conseguido avançar no cumprimento dos condicionantes estipulados no momento da incorporação, quais sejam, a prática de preços compatíveis com relações de custo-efetividade incrementais em faixas equivalentes a um a três vezes o valor do produto interno bruto (PIB) per capita brasileiro. Disse que mesmo com a incorporação e a estipulação de condicionantes, a expectativa de diminuição de preços não se concretizou. Sugeriu que, dessa forma, as recomendações de incorporação sejam mais assertivas, sem condicionantes, com foco no preço proposto pela empresa. Seguiu dizendo que durante a apreciação inicial do tema ficou claro que a principal barreira à incorporação do pembrolizumabe estaria relacionada às altas RCEIs e ao substancial impacto orçamentário. Disse que a apuração das evidências de

benefício clínico, não resultou em empecilho à incorporação do medicamento e que esta constatação fora reiterada nas contribuições da consulta pública. Complementou que em função do modelo descentralizado de aquisição dos medicamentos oncológicos, seria difícil monitorar se as propostas de redução de preço seriam de fato concretizadas. Após essas considerações perguntou para a colaboradora do Haoc quais seriam as diferenças entre os efeitos de eficácia do medicamento na população com expressão de PDL-1 maior 50% e maior que 1%. Perguntou também quais foram os parâmetros da análise de custo-efetividade que causaram as maiores variações nos RCEIs na análise de sensibilidade. Uma terceira pergunta do representante da SAES foi sobre a proposta da empresa para ofertar um programa de testagem. A colaboradora do Haoc retomou a pergunta da representante do CNJ, dizendo que recebera a proposta de preços da empresa durante a consulta pública. Em seguida respondeu a primeira pergunta do representante da SAES, dizendo que para a população com expressão de PDL-1 maior que 1% os benefícios em termos de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão foram menores do que para a população com PDL-1>50%. Disse que, em análise de custo-efetividade com a população com expressão de PDL-1 maior que 1% o RCEI resultante da comparação entre o tratamento com pembrolizumabe e quimioterapia foi de R\$ 571.425/QALY, maior do que o estimado para a população mais restrita com expressão maior do que 50%. Disse também que os valores do RCEI para a população com expressão de PDL-1 entre 1% e 49% foi de 267.216/QALY. Falou que o parâmetro que mais afetou o RCEI foi o preço do pembrolizumabe. Sobre a proposta da empresa no que tange à oferta de programa de testagem, disse que a rede seria a de laboratórios credenciados e que a empresa cobriria os custos com a logística e treinamento de pessoal. Em seguida representante da SAES reiterou, com base nos resultados da análise de sensibilidade, a importância da manutenção do preço do medicamento com pena de grandes alterações na RCEI. Pediu a palavra o representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS), para perguntar ao representante da SAES sobre a mencionada dificuldade em assegurar que os preços apresentados nas análises da Conitec sejam cumpridos pelas empresas. Disse que a falta de cumprimento dos compromissos acordados na Conitec poderia ensejar ações junto a órgãos de controle. Representante da SAES disse que não se tratavam de fato de compromissos assinados, mas sim de intenções de diminuição de preços exaradas pelas empresas. Representante da SECTICS/MS solicitou à colaboradora do Haoc para incluir o valor do desconto ofertado pela empresa e não somente a apresentação dos valores, explicando que nos relatórios da Conitec constam compêndios econômicos que trazem informações econômicas detalhadas sobre a tecnologia para auxiliar na consulta por setores públicos que farão a aquisição do medicamento. Representante do CNS sugeriu em seguida que se mantivesse, além do desconto em porcentagem, o preço final proposto pela empresa. Colaboradora do Haoc perguntou na sequência qual seria o preço referencial que deveriam utilizar, dado que o desconto proposto pela empresa foi baseado no valor da tabela da Cmed com ICMS de 17%, enquanto usualmente utiliza-se como referência o valor com o ICMS 18%. Nesse momento representante da SAES questionou a colaboradora do Haoc sobre os detalhes referentes ao preço utilizado na primeira análise, de onde fora extraído e quem fora responsável pela aquisição. A colaboradora informou que foram identificados vários registros de compras pequenas do medicamento por preços próximos a R\$ 13 mil, e



que essas compras foram feitas por diferentes entes da federação e também pelo Departamento de Logística (DLOG) do Ministério da Saúde. Na sequência representante da SECTICS fez um resumo do que fora discutido até então, com foco na eficácia do medicamento considerada alta, inclusive quando se avaliou o efeito na sobrevida global, especialmente nos casos em que há expressão do PDL-1 maior do que 50%. Reiterou que o preço do medicamento e a relação de custo-efetividade incremental, mesmo após ajustes no estudo econômico apontavam para um aumento de ineficiência do sistema de saúde. Sugeriu então que se recomendasse a não incorporação por questões econômicas. Nesse momento representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) fez um destaque para a fala anterior da representante do CNJ, dizendo que o pembrolizumabe, medicamento injetável consta no rol da ANS, mas que acompanharia o voto da representante da SECTICS, no sentido de manter a recomendação desfavorável à incorporação. Após a fala, tanto o representante da SAES quanto a representante da SECTICS reiteraram que a empresa fez uma proposta de preço com desconto e também ofereceu o programa de testagem. O representante da SAES complementou que a proposta de desconto significou um avanço nas negociações de preço desse medicamento e disse que os parâmetros econômicos são importantes, citando o conceito de custo de oportunidade segundo o qual, ao optar por gastar de forma ineficiente, compromete-se a atenção integral a outras doenças tão graves e prevalentes quanto o próprio câncer de pulmão. Disse que neste caso a expectativa seria a de uma maior diminuição de preço para que se pudesse manter a eficiência e sustentabilidade do sistema. Representante da SECTICS complementou dizendo que a expectativa de diminuição de preços também estaria ancorada na perspectiva de aumento de volume de vendas, dadas as várias indicações terapêuticas já aprovadas para o medicamento. O representante do CNS perguntou nesse momento qual seria o melhor caminho para que a empresa pudesse submeter uma proposta de preço melhor. A representante da SECTICS respondeu que esta demanda seria encerrada, mas que a empresa poderia submeter outra proposta em momento oportuno. Nesse momento pediu a palavra a representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), explicando que a incorporação da proposta da empresa de oferta de rede diagnóstico ao estudo econômico seria muito difícil, pela própria natureza da tecnologia, qual seja, uma estratégia de diagnóstico complexa. Em seguida pediu a palavra uma segunda representante do CNS, para expressar discordância em relação à recomendação de não incorporar o medicamento em função de questões econômicas, dada a alta eficácia demonstrada no tratamento do câncer de pulmão avançado. Disse que deveria se promover uma maior articulação com as empresas no sentido de buscar melhores propostas de preço. Complementou que o usuário do sistema não poderia ser penalizado, não recebendo o tratamento devido, em função de questões econômicas. Representante da SAES disse que considerou a proposta de preço da empresa nesse contexto, muito vantajosa, dado que não foi atrelada a nenhuma proposta de centralização de compras ou de risco compartilhado, como tem com frequência acontecido. Disse concordar com a representante do NATS em relação à dificuldade de mensuração do impacto econômico da implementação de rede de diagnóstico da forma com fora proposta pela empresa, mencionado que hoje a rede de diagnóstico molecular no SUS estaria ainda em construção, com vários

aspectos ainda deficitários. Na sequência, representante da SECTICS perguntou à representante do CNS se poderia registrar o voto do CNS como favorável à incorporação do pembrolizumabe. A própria representante da SECTICS disse que o CNS votaria favorável à incorporação do pembrolizumabe. Em seguida abriu o voto aos demais membros do Comitê, ressaltando que os votos dos representantes do NATS, SAES e ANS foram desfavoráveis à incorporação do medicamento. Na sequência representante da Anvisa se manifestou para acompanhar o voto dos três membros citados, mantendo-se desfavorável à incorporação. Em seguida representante da Associação Médica Brasileira (AMB) se manifestou favoravelmente à incorporação do medicamento. Depois os representantes da Secretaria de Vigilância Sanitária e Ambiente (SVSA), da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGETS) e da SECTICS se manifestaram desfavoráveis à incorporação do medicamento. Ao final representante da SECTICS informou que por maioria simples a recomendação foi desfavorável à incorporação do medicamento. Nesse momento constituiu-se o registro de deliberação número 856/2023.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª reunião extraordinária, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por maioria simples, com voto favorável do CNS e da AMB, emitir recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento por considerar as razões de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

**Apreciação inicial da hidroxiureia 500 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.**

**Título do tema:** Hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.

**Tecnologia:** Hidroxiureia

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações. **Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e pais de pacientes com doença falciforme.

**Apreciação inicial da hidroxiureia 100mg e 1000mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 9 meses de idade.**

**Título do tema:** Hidroxiureia 100 e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 9 meses de idade

**Tecnologia:** Hidroxiureia 100 e 1000 mg.

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade, sendo solicitada a análise de subgrupo em que foram indivíduos com 9 meses a 12 anos de idade.

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e pais de pacientes com doença falciforme.

**Apreciação inicial da hidroxiureia 100 e 1000 mg na prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes, incluindo a síndrome aguda do tórax em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade que sofrem de Síndrome de Células Falciformes sintomática.**

**Título do tema:** Hidroxiuréia 100 e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 2 anos de idade

**Tecnologia:** Hidroxiuréia 100 e 1000 mg.

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme com idade  $\geq 2$  anos.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Masters Speciality Pharma Ltda. **Apresentação:** consultores técnicos 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, as demandas em pauta foram contextualizadas, ressaltando a importância de discuti-las de forma conjunta devido à similaridade de suas indicações. Além disso, foi enfatizado que essas demandas inicialmente surgiram no contexto da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença falciforme (DF), mas foram ampliadas para abranger demandas externas relacionadas ao mesmo tema. A seguir, as duas primeiras análises foram apresentadas pelo NATS responsável pelas demandas internas. A representante do NATS deu início à apresentação, foi feita uma breve introdução sobre a DF, enfatizando a sua natureza com incidência média de 3,78 casos a cada 10 mil e a gravidade associada a essa condição. Na ocasião falou sobre o uso da hidroxiureia indicada para pessoas acima de 2 anos, sendo referenciada o uso para responder a questão se o uso de hidroxiureia seria eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações, quando comparado ao cuidado-padrão (ácido fólico,

analgésicos e anti-inflamatórios)?, apresentando a metodologia da pergunta PICO, com resultados dos estudos denominados Baby hug e 4 publicações de estudos observacionais. Ao se analisar os desfechos clínicos, relacionados aos episódios de dor, síndrome torácica aguda e dactilite a hidroxiureia mostrou-se superior, com certeza de evidência moderada. Além disso, a tecnologia mostrou-se segura ao comparar com placebo, apresentando similaridade para desfechos de toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia severa) e genotoxicidade. A confiança da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados. Na avaliação econômica o resultado da análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) demonstrou que hidroxiureia apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado-padrão, resultando em uma razão custo-efetividade/utilidade incremental (RCEI/RCUI) de R\$ 232,26 por crise vasoclusiva evitada e R\$ 12.257,73 por QALY ganho, respectivamente. Além disso, as análises de sensibilidade probabilística e determinística, também demonstraram que a hidroxiureia é custo-efetiva, estando dentro do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec para QALY. Para a análise de impacto orçamentário, foram consideradas três populações: i) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações (440 a 461 indivíduos ao ano); ii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab e independentemente de sintomas e complicações (275 a 288 indivíduos ao ano); e iii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas ou complicações (210 a 220 indivíduos ao ano). Ao considerar um market share de 30% a 100%, foi estimado um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 300.972 (população 1), de R\$ 188.102 (população 2) e de R\$ 139.769 (população 3). A depender da população, preço de hidroxiureia, prevalência dos genótipos, proporção de indivíduos sem sintomas ou complicações e taxa de difusão da tecnologia, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 105.556 a R\$ 362,495. Não foram encontradas recomendações sobre a hidroxiureia nas agências internacionais. Concluindo assim que a evidência clínica disponível proveniente do ECR BABY HUG e dos estudos observacionais de braço único demonstram que a hidroxiureia é eficaz, efetiva e segura quando comparado ao cuidado-padrão + placebo ou cuidado-padrão e além disso, na análise de custo-efetividade, observa-se que a hidroxiureia é custo-efetiva ao considerar QALY e pode ser custo-efetiva para crise vaso-oclusiva evitada a depender do limiar de disposição a pagar. Desta forma, a incorporação da hidroxiureia para pacientes entre 9 e 24 meses exigirá investimento que pode variar entre R\$ 105.556 a R\$ 484.805 no total acumulado em cinco anos. Na sequência a em conjunto a coordenadora da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) contextualizou o momento com as 3 demandas apresentadas, duas em decorrência com atualização do PCDT, sugerindo apresentações únicas do MHT e experiência dos pacientes. A representante do NATS sugeriu decisão inicial em separado, sendo autorizado. A representante do DGITIS passou a fazer a apresentação sobre o monitoramento do horizonte tecnológico, sendo detectadas detectadas 8 tecnologias potenciais para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos, sendo eles: arginina, aminoácido com propriedades

vasodilatadoras; inlacumabe, antagonista da P-selectina; etavopivate e mitapivate, estimuladores de piruvato quinase; osivelotor e voxelotor, inibidores da polimerização da hemoglobina S; exagamglogene autotemcel e lovetibeglogene autotemcel, terapias com células-tronco autólogas hematopoiéticas, moduladores do gene BCL11A e do gene HBB, respectivamente. Até a última atualização nenhuma das tecnologias possuía registro na Anvisa, especificamente foi detectada 1 tecnologia potencial para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com até 2 anos. O osivelotor, um inibidor da polimerização da hemoglobina S. Na sequência a perspectiva do paciente teve início, pela chamada pública 35, com o relato de pais de portadores. Os mesmos informam ser de Brasília e possuírem 2 filhos nos quais o menor de 1 ano e 4 meses ser portador de DF, narraram a vivência do filho e todo o ciclo de atendimento e que foi apresentada a hidroxiureia com o filho estando com 9 meses, dessa forma passaram após a burocracia e a compra de forma particular, o filho passou a fazer uso da tecnologia, com minimização de hospitalizações e com efeitos positivos na hemoglobina. Narram a falta de medicamentos na rede. Quando questionados sobre eventos adversos narram que não observaram nenhuma reação. Finda a fala das famílias, as especialistas médicas fizeram observações sobre a relação das crises e diminuição de expectativa de vida, na casa de 37 anos, por conta da lesão crônica de órgãos, sendo essa explicação necessária para justificar o uso aos 9 meses. A representante da SECTICS questiona a médica do hemocentro de São Paulo sobre pacientes com 9 meses de idade sendo respondido que casos de sucesso com segurança são resultado com uso da hidroxiureia. A outra médica, do hemocentro de Ribeirão Preto narra a experiência com uso nos pacientes que são crianças e que apresentam bons resultados e por isso justificou a necessidade urgente da diminuição da faixa etária e a necessidade da introdução de apresentação que possam gerar facilidade de uso. A representante do Nats entrevistou dizendo ser a pauta próxima o assunto. O representante da ANS questionou sobre a influência sobre fertilidade, sendo respondido que há diminuição de fertilidade devido a DF e que estudos mostram retorno da produção de espermatozoides com uso de hidroxiureia, sendo reversível. Nesse sentido a representante da SECTICS fez uma breve narrativa sobre o objetivo inicial da demanda, com breve resumo da discussão, sendo advertida pela médica sobre a especificidade do tratamento mesmo para aqueles com 9 meses de idade, sendo que há barreiras pela dificuldade de exames diagnósticos. Dessa maneira foi feita a sugestão de consenso para recomendar de forma favorável, sendo assim aprovado. Na sequência foi realizado um breve resumo sobre as demandas interna e da empresa. O representante do Nats fez uma breve apresentação da hidroxiureia de 100 e 1000mg para pacientes a partir de 9 meses de idade. Um breve resumo do histórico de uso da hidroxiureia e da dificuldade de uso da versão cápsulas de 500 mg. Passou a falar da tecnologia nova que podem ser fracionadas e que o levantamento inicial analisou a eficácia. A apresentação se pautou basicamente na análise de impacto orçamentário da população de 9 meses até 12 anos de idade, que segundo o texto são os que fazem maior uso e possuem mais necessidade. Ao considerar um market share de 10% a 50% para a incorporação de HU 100 mg e de HU 1000 mg com 100 mg, em geral o impacto econômico em cinco anos foi aproximadamente de R\$ 43 milhões para

pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos para as composições de cenário atual analisadas. Após a apresentação o representante do Conselho Nacional de Saúde – CNS questionou sobre a existência de produtos genéricos, sendo respondido pela médica da inexistência de produto genérico para a versão de comprimidos dispersíveis, opinando que do ponto de vista técnico ser interessante a nova apresentação. A representante do Conselho Nacional de Justiça citou o reposicionamento do medicamento, quando migra para doença rara, faz alteração de preços. A médica complementou ainda que há estudos para produção de forma líquida e justificou a facilidade do uso da nova tecnologia. O representante da Secretaria de atenção especializada a saúde-SAES defendeu provável resultado no médio prazo na perspectiva do complexo industrial da saúde. A representante do Nats fez uma breve observação que a população possui estudos de valores médios de pacientes com 25 quilos, tendo redução no impacto orçamentário. A médica de maneira muito pessoal opinou sobre o uso em pacientes de até 25 quilos, acreditando ser a indicação mais propensa a aprovação. Sequencialmente a representante Coordenadora-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos cita que o item por não ser de compra centralizada, encontrando dificuldade na produção própria. O representante da ANVISA informou da existência de genéricos para a versão de 500mg e falou sobre a tecnologia dos comprimidos dispersíveis e a indicação de aprovação no órgão. A médica ainda falou novamente sobre o produto da EMS, defendendo o produto. A médica do hemocentro de Ribeirão Preto informa sobre ser positivo a nova forma farmacêutica permitindo o acesso e facilidade para moradores de cidades distantes, ainda abordou sobre o custo do desabastecimento que gera falta do produto e possui como consequência aumento nas internações. O representante do DAF informou ser do grupo 1B que não possui ainda PDP. Para a apresentação do dossiê submetido pela empresa, indicando a hidroxiureia de 100 mg e 1000 mg para portadores de DF acima de 2 anos, o consultor técnico do DGITIS deu início a sua apresentação, começou abordando um breve histórico da recomendação e falando do preço sugerido, sendo que este é o preço da CMED no valor de R\$3,59 para o comprimido de 100 mg e R\$35,88 para o comprimido de 1000 mg, representando um custo médio de tratamento anual para uma pessoa com peso médio de 58 quilos, o valor de R\$ 1901,64. No que tange a busca de evidências a empresa fez a questão de pesquisa questionando se o uso de hidroxiuréia de 100 mg e 1000 mg seria eficaz, efetivo, seguro e viável economicamente para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 2 anos de idade, tendo como resultados quatro artigos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), um estudo observacional e um estudo de farmacocinética. Em termos de farmacocinética observou-se que o uso de hidroxiuréia comprimidos fracionáveis de 1000 mg (fracionáveis em partes de 250 mg) e sugerindo ser bioequivalente a hidroxiuréia cápsulas de 500 mg em adultos com doença falciforme. No quesito da avaliação econômica foi realizado um modelo de Markov para estimar os custos e QALYs associados à doença falciforme em adultos e crianças, durante um horizonte temporal de toda a vida, sob a perspectiva do SUS. A análise comparou uma apresentação da hidroxiuréia em comprimidos repartíveis, com a hidroxiuréia em cápsulas de 500 mg atualmente disponível no SUS. Os resultados desta comparação resultaram em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 6.500 por ano de vida

ajustado por qualidade. Considerando o desfecho crises evitadas, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 3.300. A análise de sensibilidade determinística mostrou sensibilidade do modelo em relação a alguns parâmetros. Ainda na apresentação chama a atenção a configuração para redução de custos de crises e hospitalizações. Posterior a isso foi apresentado a análise de impacto orçamentário que estimou a população elegível por meio da metodologia de demanda aferida, considerando os pacientes atualmente em tratamento com hidroxiuréia, em cápsulas de 500 mg, atualmente ativos no SUS. Assumiu-se uma participação de mercado com penetração gradual no mercado público nacional, o que gerou um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 71 milhões. Ainda se mostrou que não foram identificadas avaliações de por hidroxiuréia nas agências internacionais de ATS do Reino Unido, Canadá, Austrália, Escócia e França. O técnico delimitou as incertezas do dossiê que foram as ocorrências de eventos e de dados de utilidade tomando por base estudos internacionais, a ausência de desagregação de faixas etárias, necessidade de maior aferição da população em uso, alta variabilidade da taxa de penetração e como análise positiva o provável resultado de médio prazo com custos marginais decrescentes e ganhos na otimização e adequação de doses. Na sequência a médica do hemocentro de São Paulo comentou sobre estudos da França que mostravam melhora em pacientes que tinham melhora. A representante do CNJ faz uma crítica sobre a presença de bioequivalência e superioridade em outras informações, dizendo ainda aparentar ser uma apresentação para outro tipo de stakeholder. A representante da SECTICS abordou ainda a discussão se haveria realmente necessidade de submeter na CONITEC uma vez que se trata de apresentação e que a discussão de valores deveria acontecer no momento de aquisição e gerar concorrência no pregão. O representante da ANVISA reafirma que a discussão do 100 mg possui um público bem diferente do público que faria uso de 1000 mg, que nesse caso faz escolha mais pelo conforto, afirma ainda que com os protocolos existentes também concorda que não haveria necessidade de discussão no âmbito da CONITEC. A médica do hemocentro de São Paulo mais uma vez opinou se manifestando de maneira favorável a apresentação de 100mg e contrária a 1000mg como forma de avaliação técnica e convicção pessoal, a coordenadora do DGITIS reafirmou a incorporação da versão de 100mg com portaria, mas ausente no PCDT. Ainda a médica do hemocentro de Ribeirão Preto também como opinião pessoal narra se necessário a escolha, sua convicção pessoal seria pela versão de 100mg, direcionando principalmente ao público infantil, sugerindo que para adultos seria apenas ajuste de doses refinados. A representante da SECTICS reafirmou a necessidade de discussão sobre demandas que discutem apresentações dos medicamentos e sua real necessidade de pautar na CONITEC. No tocante ao que foi discutido, a representante da SECTICS questiona se deveria haver recomendação favorável para ambos ou não, sendo que a distinção aconteceria no âmbito da licitação. O representante da SAES sugere a recomendação da versão de 100mg como favorável condicionando ainda ao limite de 25 quilos e desfavorável a versão 1000mg, aguardando a consulta pública e oferta da empresa. Logo o CNS sugere incorporar todas, SAES sugere a parcialidade, tendo voto acompanhado pela ANS, ANVISA, SVSA, NATS e

SGTES. A AMB votou pela incorporação de todas versões e finalizando a SECTIS acompanhou o voto da maioria.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que as matérias fossem disponibilizadas em consulta pública com os seguintes indicativos: Na apreciação inicial da hidroxiureia 500 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações a recomendação favorável. Na apreciação inicial da hidroxiureia 100mg e 1000mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 9 meses de idade e na apreciação inicial da hidroxiureia 100 e 1000 mg na prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes, incluindo a síndrome aguda do tórax em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade que sofrem de Síndrome de Células Falciformes sintomática parecer favorável à incorporação da hidroxiureia 100mg e desfavorável à incorporação da hidroxiureia 1000mg.

**Apreciação inicial da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.**

**Título do Tema:** Alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.

**Tecnologia:** Alfaepoetina

Indicação: Tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica, em pacientes em diálise ou em fase pré-diálise.

**Solicitação:** Ampliação de uso

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

**Apresentação:** Representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS-HAOC)

**Ata:** A representante do NATS-HAOC apresentou breve contextualização sobre a demanda e a condição clínica, informando que a alfaepoetina humana recombinante já está incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de anemia na doença renal crônica e justificando a solicitação de ampliação de uso. Também apresentou as estimativas de custo de tratamento levantadas junto à Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF). Posteriormente, apresentou os dados de evidências clínicas, que foram compostos por oito estudos observacionais, altamente heterogêneos, dos quais sete não apresentaram grupo comparador. A maior parte dos estudos reportou resultados para o desfecho de alterações na concentração de hemoglobina (Hb). Em quatro estudos a variação média do aumento de Hb foi de 4% a 32,8%. Outros estudos reportaram melhora leve a moderada dos níveis de Hb com o uso de alfaepoetina. No que diz respeito à segurança, não foi observado aumento de eventos



adversos decorrentes do tratamento. A qualidade da evidência para os desfechos avaliados foi muito baixa. Quanto às evidências econômicas, por meio de uma árvore de decisão, evidenciou-se que a utilização de alfapoetina associada ao tratamento padrão foi dominante comparado ao cuidado padrão, com maior efetividade e menor custo de tratamento. As análises de sensibilidade apresentadas corroboraram com os resultados do caso-base. Em análise de impacto orçamentário (AIO) com estimativa de população elegível com base em demanda aferida, a utilização de alfapoetina para a população proposta resultaria em economia de cerca de 96,5 milhões de reais em cinco anos. Outras agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendam o uso de alfapoetina ou da classe de medicamentos. Por fim, foram apresentadas as considerações finais acerca da demanda. Técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico, tendo sido identificadas duas tecnologias, crizanlizumabe, com registro válido na Food and Drug Association (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e registro suspenso na European Medicines Agency (EMA); e voxeloto, com registro válido na EMA e FDA. Representante da ANVISA informou que o crizanlizumabe também teve seu registro cancelado recentemente pela agência regulatória brasileira, fato que foi reforçado pela especialista convidada. Ela complementou ainda que a alfapoetina teve registro concedido com base em estudo de fase 2. Um estudo de fase 3 estava em andamento durante a pandemia da Covid-19, o que pode ter contribuído para o cancelamento. No que diz respeito ao voxeloto, a especialista afirmou que existem 64 pacientes em acesso expandido no Brasil, sendo possível que a SECTICS receba solicitação de incorporação deste medicamento para adultos em breve. Posteriormente, representante de paciente apresentou sua experiência com a alfapoetina. Relatou que apresentou um episódio de hipercalemia, em que foi tratado com poliestirenosulfonato de cálcio. Há cerca de cinco passou a utilizar alfapoetina. Referiu ainda ter recebido diagnóstico da doença renal crônica, a qual se mantém controlada com o uso da alfapoetina. Entretanto, mesmo com o medicamento, frequentemente apresenta concentrações de Hb baixas, sendo necessárias transfusões sanguíneas a cada dois meses. Informou que deixou de utilizar hidróxiureia por toxicidade, e atualmente utiliza somente alfapoetina, a qual obtém em farmácia de alto custo e no hemocentro do Rio de Janeiro. Representante do DGITS perguntou ao paciente se foram observados eventos adversos com a utilização de alfapoetina, a periodicidade de transfusão e se houve alteração após o início do tratamento em avaliação. Ele respondeu que não apresentou eventos adversos e que não sabia referir a periodicidade, mas que não costumava receber muitas transfusões. Mais recentemente passou a necessitar de transfusões a cada dois meses. A especialista questionou se foi necessária transfusão quando apresentou a hipercalemia e em quando isto ocorreu. O paciente respondeu que não necessitou de transfusão na época e que o evento ocorreu em 2013. Sem mais questionamentos ao paciente, iniciou-se a discussão sobre o tema. A especialista esclareceu que a solicitação se refere ao uso precoce da alfapoetina, isto é, para pacientes com doença falciforme e doença renal grau 3 e anemia, porém ainda com níveis normais de eritropoetina. Representante da SECTICS comentou que esta demanda foi avaliada em 2015 e o Plenário recomendou

desfavoravelmente à incorporação, citando os motivos. Em seguida, questionou quais foram as diferenças observadas na nova avaliação. Representante do NATS-HAOC respondeu que houve uma nova publicação, nacional, a qual foi utilizada para informar os parâmetros da AIO; valores dos tratamentos também sofreram alterações; e população elegível, sendo considerados pacientes com indicação para transfusão. Outra representante do NATS-HAOC complementou que na avaliação anterior não foi realizada avaliação econômica, sendo apresentadas somente as evidências clínicas e uma AIO. A AIO apresentada na ocasião não considerou potenciais economias e que, apesar das evidências clínicas ainda apresentarem incertezas, o grupo observou que qualquer magnitude de resposta resultaria em economia com transfusão sanguínea e uso de quelantes. Representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) comentou que os desfechos avaliados nos estudos são intermediários e questionou ao grupo elaborador as unidades de medida utilizadas e critérios para determinar relevância clínica para os pacientes. A especialista esclareceu que o objetivo do tratamento é que o paciente retorne às concentrações de Hb basais e que não haja aumento na frequência de crises. Em geral, reduções inferiores a 1,5 g não se transfunde; entre 1 g e 1,5 g, dependerá do valor de Hb. Reforçou que os critérios de identificação de pacientes elegíveis à alfaopetina são: queda da Hb, normalização da eritropoetina e do ritmo de filtração glomerular. Representante do NATS-HAOC complementou comentando sobre limitações e premissas da análise econômica e justificativa na escolha do desfecho de saúde considerado. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou o grupo elaborador sobre o market share máximo de 50% considerado na AIO. A especialista esclareceu que esta estimativa foi feita com base na mortalidade e na frequência de evolução para insuficiência renal em pacientes acima de 40 anos observada na prática clínica. O representante da SAES agradeceu a explanação e comentou que no que tange ao monitoramento e possíveis dificuldades de fazê-lo, num eventual cenário de incorporação, o auxílio de especialistas seria importante para definição de protocolo. A especialista esclarece que não acredita que existam dificuldades em relação a este ponto, uma vez que pacientes com doença falciforme mantêm acompanhamento da função renal, do hemograma e dos reticulócitos. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionou por que os pacientes considerados nesta análise já não seriam contemplados por outro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), como o de doença renal crônica. A especialista esclarece que neste PCDT, o paciente já apresenta doença em estágios mais avançados (grau 4) e anemia; no caso dos pacientes para os quais a demanda está sendo avaliada, eles se encontram em um estágio anterior e, portanto, não seriam elegíveis ao tratamento pelo PCDT mencionado. Representante do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) questionou ao grupo elaborador (i) se os estudos incluíram pacientes com doença renal crônica caracterizada ou se foram incluídos pacientes em fase pré, com as características citadas pela especialista; (ii) quais foram as fontes de informação para a variação de transfusões sanguíneas e se a evidência é forte. Representante do NATS-HAOC esclareceu que os estudos eram bastante heterogêneos quando à população incluída e que a definição de subgrupos não estava muito clara, uma vez que poucos estudos foram incluídos. Quanto à fonte dos dados, reforçou que foi utilizado um estudo observacional clínico brasileiro. Representante do

CNJ questionou sobre a confiança nos resultados dos estudos, à qual a representante do NATS-HAOC respondeu que os estudos apresentaram alto risco de viés, sobretudo devido aos estudos serem de braço único. A especialista comentou sobre as questões éticas e dificuldades que limitariam a realização de um estudo metodologicamente robusto, com a inclusão de um grupo comparador. Representante do CFM questionou qual seria a definição de declínio de função renal e o que foi considerado nos demais estudos. Representante do NATS-HAOC respondeu que os estudos não consideram taxa de filtração glomerular como critério de inclusão. Especialista convidada complementou reforçando que o acompanhamento deste paciente consideraria avaliação da anemia, proteinúria, clearance de creatinina e valores de creatinina limítrofes, ainda não preenchendo critérios para insuficiência renal. Representante do CFM comentou que, mesmo com os esclarecimentos da especialista, ainda não estavam claros quais os critérios de definição de declínio da função renal. A especialista reforça que em sua prática clínica e de outros colegas, são considerados os aspectos mencionados por ela anteriormente e pondera esclarecer isso na proposta PCDT e que, com as contribuições de consulta pública, as informações possam ser complementadas. Ressalta ainda que não existe um critério estabelecido para determinar o declínio da função renal e que isso depende dos valores apresentados pelo paciente em avaliações anteriores, não sendo possível adotar um mesmo ponto de corte para todos os pacientes. Representante do DGITS comentou que, no contexto do PCDT, estaria faltando um parâmetro mais objetivo para determinar a utilização da alfapoetina. A especialista concorda que seria necessário e que valores poderiam ser atribuídos, no entanto, não existem publicações que sustentem estas recomendações. Aventou a possibilidade de promover um encontro entre profissionais com expertise em doença falciforme para tentar estabelecer estes parâmetros, frisando que seriam específicos para o Brasil. Outros comentários foram feitos a respeito da ausência de avaliações e recomendações por outras agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e limitações na assistência de pacientes adultos com doença falciforme. Representante do NATS-HAOC referiu que a alfapoetina é uma tecnologia antiga e talvez por este motivo não tenha sido avaliada e recomendada, o que não significa que ela não esteja sendo utilizada. Outro ponto levantado por ela foi que o PCDT da doença renal crônica considera que qualquer queda de 25% na taxa de filtração glomerular superior a 25% em relação aos valores basais do paciente exige atenção, assim, questionou se este mesmo parâmetro poderia ser considerado para avaliar declínio da função renal. A especialista considerou que esta é uma opção viável, ressaltando que a queda isolada de 25% da taxa de filtração glomerular não significaria que o paciente usaria alfapoetina, ponderando que valores de hemoglobina também pudessem ser associados para definir critérios para utilização deste medicamento, o que deveria estar escrito no texto do PCDT. Quando questionada sobre a utilização de valores de eritropoetina, a especialista referiu que sua utilização poderia reduzir o acesso à tecnologia, uma vez que este exame não está disponível em todos os serviços de saúde, mas poderia ser um critério opcional. Representante do CNJ comentou que no caso desta tecnologia, custo não é um ponto limitante, mas sim as incertezas na evidência. Assim, questionou se seria possível avaliar resposta ao tratamento após um período estipulado para que o paciente não tenha efeitos negativos pela

utilização de uma terapia que não cumpre com os alvos. A especialista concordou com a sugestão e opinou que se o paciente não apresentar resposta em seis meses, o tratamento pode ser suspenso. Complementou ainda que poderiam reunir dados de mais pacientes adultos em uso de alfapoetina em diferentes centros para avaliar resposta ao tratamento. Representante da SECTICS fez um resumo de avaliação da demanda, resgatando a primeira avaliação da eritropoetina, realizada em 2015, comentando as novas evidências clínicas e econômicas e os principais pontos discutidos com a especialista. Representante suplente da SAES comentou que, ao se reduzir o número de transfusões, a sensibilização do paciente diminuiria e, em caso de necessidade de transplante futura, aumentaria as chances de identificar um doador compatível. Representante da SAES comentou sobre as dificuldades relacionadas à avaliação de desempenho do medicamento, com possível desincorporação da tecnologia caso resposta adequada não seja observada para a maioria dos pacientes, o que por sua vez poderia limitar acesso a pacientes que apresentam boa resposta. Em sua opinião, a matéria deve ser encaminhada à consulta pública com parecer desfavorável à incorporação para avaliar possíveis contribuições que comentem a respeito dos critérios e definições discutidas anteriormente e que precisam de maior detalhamento. Representante da SECTICS considerou que a demanda deveria ser encaminhada à consulta pública com parecer favorável, entendendo os benefícios clínicos e vantagens econômicas da alfapoetina, aguardando participação de especialistas e sociedades médicas que possam contribuir com melhor definição dos pontos levantados. Representante da SAES concordou com o que foi colocado e se posicionou favoravelmente à incorporação. Representante do CFM acompanhou o voto, mas destacou as incertezas relacionadas às definições e questionou a não avaliação dosagem de eritropoetina e possível prescrição de tratamentos fúteis. O voto favorável foi acompanhado pelos demais membros do Comitê. Todos os participantes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 16ª Reunião Extrordinária, realizada no dia 01 de novembro de 2023 deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação do uso da alfapoetina para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica (IRC), em pacientes em diálise ou em fase pré-diálise.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS

Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS