

Ata da 121^a Reunião Ordinária da ConitecComitê de Medicamentos**02 de agosto de 2023****Membros do Plenário**

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

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

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

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

Apresentação das contribuições de consulta pública do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII

Título do tema: Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII.

Tecnologia: Emicizumabe.

Indicação: Profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14^a Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia demonstrou um alto nível de incerteza em relação a evidência de eficácia, embora apresentada a não inferioridade do emicizumabe em relação ao tratamento com fator VIII, atualmente disponível no SUS. As incertezas sobre a eficiência econômica e o incremento orçamentário apresentados na análise também foram considerados para esta recomendação.

Consulta Pública (CP) nº 20/2023: Disponibilizada no período de 30/06/2023 a 19/07/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 20/2023: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Nats/IMS/UERJ).

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação de representantes da empresa demandante e de médica especialista convidada pela empresa. Na oportunidade a empresa apresentou contexto das duas demandas em análise pelo Comitê de Medicamentos (Itens 2a e 2b). A médica hematologista convidada pela empresa fez uma apresentação relativa à profilaxia dos pacientes, adesão ao tratamento, necessidades não atendidas, dificuldades enfrentadas na atenção básica e emergência. Fez considerações sobre a dificuldade de acesso venoso em pacientes infantes, consequências da síndrome compartimental, causada por complicações desse tipo de acesso para administração do fator VIII. Dentre os impactos para o paciente adulto, foram citados problemas de mobilidade, socialização, dentre outras limitações incapacitantes. De acordo com a apresentação da especialista, a profilaxia de sangramentos seria uma estratégia mais eficiente para evitar tais complicações. Outro representante da Roche apresentou o mecanismo de ação do emicizumabe e como se daria o controle hemorrágico comparado ao fator VIII. Dados sobre eficácia e segurança foram apresentados para pacientes com e sem inibidores tratados com emicizumabe, em sete estudos de mundo real. Essas evidências novas foram encaminhadas como anexos da contribuição da empresa na consulta pública (CP) vigente entre junho e julho de 2023. Uma experiência de mundo real com pacientes tratados em Hemocentro na Paraíba (HEMOIBA) foi apresentada pela médica convidada pela empresa. Foi reportado redução de 100% no consumo de CCPa e 98% de rFVIIIa e não foram reportados eventos adversos no tratamento desses pacientes. Foi apresentada durante a CP uma proposta de preço com desconto de mais de 15%, considerando incorporação do emicizumabe para ambas as demandas em avaliação, em dois cenários propostos: a) população com inibidores + população sem inibidores de até 6 anos; b) população com inibidores + população sem inibidores de até 12 anos. A proposta de desconto (199,55 reais com desoneração de PIS/COFINS – por mg) só estaria vigente para o caso de incorporação da tecnologia para ambas as populações. O preço anteriormente proposto (245,14 reais sem desoneração de PIS/COFINS – por mg) seria mantido para o caso de incorporação em apenas uma das demandas. Esse esclarecimento sobre o desconto ocorreu em resposta ao questionamento da representante da SECTICS. O representante do Conass questionou qual seria o total de pacientes esperados em um horizonte de cinco anos na proposta apresentada. A empresa esclareceu que foram estimados pacientes com inibidores em um *market share* de 53,6% até 65 anos de idade e pacientes sem inibidores um *market share* de 50-80% em cinco anos para os pacientes sem inibidores, não havendo exclusividade total de mercado. O representante da SAES questionou quais seriam as evidências que

embasam a proposta de incorporação da tecnologia para uma população de até 6 anos de idade. Em resposta, a empresa esclareceu que a proposta teria partido de uma sugestão da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), pois essa população teria uma maior dificuldade de acesso venoso. Em termos de evidências foi apresentado o estudo HAVEN-7, em pacientes menores de 1 ano de idade, que embasa a proposta e revelou que 78% dos pacientes não tiveram qualquer tipo de sangramento durante o tratamento com emicizumabe. Representante do CNS questionou à médica convidada pela empresa como estaria instituída a rede de atendimento aos pacientes que fazem uso de fator VIII e como estaria prevista a educação da família e do paciente para uso do emicizumabe, se seu uso seria domiciliar ou exclusivamente em um centro de saúde. Em esclarecimento, a médica esclareceu que o hemocentro cadastrava os pacientes e identificava pacientes que têm limitações para acesso venoso e dificuldades para profilaxia domiciliar, dessa forma há um plano de completar o tratamento profilático três vezes por semana nos centros com FVIII, mas nem todos os pacientes aderem ao tratamento devido a problemas para locomoção aos locais de atendimento. Quando há disponibilidade de emicizumabe é feito um treinamento com os pacientes, sendo as primeiras aplicações nos hemocentros e a partir da quinta infusão pode ser permitido pelo médico que o paciente leve doses de emicizumabe para casa para tratamento domiciliar. Os casos dependeriam de avaliação médica e de limitações regionais, visto que muitos pacientes podem residir longe do hemocentro. Em outro momento, o parecerista do Nats/IMS/UERJ fez um questionamento sobre uma preocupação observada em diferentes contribuições da CP referente ao uso de emicizumabe em pacientes hemofílicos com inibidores, sem restrição de faixa etária, referente à possibilidade de substituição da terapia de imunotolerância, se há uma preocupação sobre isso, possíveis consequências, e como poderia ser abordada a questão em protocolo de cuidado do paciente hemofílico do âmbito do SUS. Em resposta, a médica comentou que 30 a 35% dos pacientes desenvolvem inibidor, o que não é esperado pelo profissional tratador. Informou que se faz agentes de bypass nos pacientes com inibidor, mas durante o tratamento há muitos sangramentos, por isso o protocolo de imunotolerância pode ser recusado por muitos pacientes com quadro de saúde bastante debilitado, pois haveria dificuldades para acesso venoso. Em pacientes crianças, o ideal, de acordo com sua opinião, seria atrasar cada vez mais o tratamento com fator VIII para evitar o surgimento de inibidores e quadros de sangramento de difícil controle, surgimento de hemartroses, dentre outras consequências difíceis de contornar em crianças. De acordo com sua experiência, quanto mais cedo o paciente tiver acesso ao emicizumabe, melhor o quadro clínico do paciente e maior a redução de sangramentos. O representante do Conass questiona sobre pacientes sem inibidores, quanto seria esperado de taxa de sangramento nesses pacientes. A empresa esclareceu que publicou recentemente uma revisão sistemática com 48

estudos prospectivos e concluíram que a taxa média seria de 2,4 sangramentos por ano no cuidado com emicizumabe. Não há ensaios clínicos randomizados sobre e a amostra referente a esse dado incluiu 101 pacientes. O Conass interpretou os resultados apresentados como frágeis e com tamanho de efeito incerto, comentou que não seria possível quantificar o benefício do tratamento e finalizou questionando a empresa sobre a não existência de ensaios randomizados, especialmente na população de pacientes sem inibidores. A empresa finalizou esclarecendo que devido a questões éticas e regulatórias há limitações para tal delineamento, especialmente em população pediátrica. Representante da CNS questionou se o desconto oferecido pela empresa se manteria para a compra centralizada pelo Ministério da Saúde. A empresa voltou a comentar que o desconto seria aplicado apenas aos cenários propostos, incluindo ambas as populações de pacientes. O representante do CFM apontou uma deficiência das evidências e modelagem apresentadas para a proposta de incorporação para o grupo de pacientes sem inibidores, pois apenas dados para pacientes graves foram incorporados, não havendo sido apresentadas para pacientes com a forma moderada de hemofilia A e questiona a empresa qual posicionamento acerca da proposta de incorporação. A empresa reforçou que a proposta se trata da incorporação para pacientes com a forma moderada e grave da doença. No momento seguinte, foi iniciada a apresentação da análise das contribuições de CP, pelos pareceristas do Nats/IMS, que esclareceram primeiramente que a proposta recém apresentada pela empresa é completamente diferente daquela que foi inicialmente analisada ao Comitê, portanto, seriam apresentadas as considerações pertinentes sobre as contribuições recebidas na CP e acrescentados os comentários sobre essa nova proposta. Foi apresentado o contexto clínico e econômico da proposta inicial do demandante e sobre a CP nº 20/2023, foram recebidas 1.401 contribuições, sendo 80 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.321 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições acerca da evidência clínica não apresentaram novos dados que modificassem significativamente o conjunto de evidências considerado na apreciação do tema pela Conitec. Dentre as contribuições de experiência ou opinião, foram destacados relatos de familiares, pacientes e profissionais de saúde sobre para facilidade da aplicação de emicizumabe, melhora na qualidade de vida do paciente, diminuição do sangramento e idas ao Hemocentro. Sobre a nova proposta de preço do demandante, de R\$ 199,55 por mg, foram apresentadas considerações sobre os cenários alternativos: no primeiro, pacientes com HA moderada ou grave e inibidores do FVIII, exceto aqueles em tratamento de ITI, sem restrição de faixa etária e para pacientes sem inibidores de até 6 anos de idade; no segundo, pacientes com HA moderada ou grave e inibidores do FVIII, exceto aqueles em tratamento de ITI, sem restrição de faixa etária e para pacientes sem inibidores de

até 12 anos de idade. Foi informado que os modelos econômicos e de impacto orçamentário foram compartilhados para análise, durante o período da CP, mas uma análise detalhada e completa não foi possível de ser realizada, visto que se tratava da modificação de toda a proposta inicialmente submetida pela empresa. Em seguida, foi iniciada a apresentação da análise das contribuições da CP nº 21/2023, onde foram recebidas 627 contribuições, sendo 54 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 523 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Como contribuições técnico-científicas foram recebidas principalmente argumentações sobre o benefício na redução de sangramentos e melhora na qualidade de vida com o uso da tecnologia, a importância do tratamento de imunotolerância e aspectos de segurança do uso de emicizumabe. Os estudos utilizados para embasar as argumentações já haviam sido considerados no documento preliminar da Conitec. Sobre as contribuições da empresa na CP, relativas a ambas as propostas de incorporação, foram apresentados os mesmos sete estudos clínicos e modelos econômicos, uma vez que a proposta nova condiciona o desconto ofertado à incorporação de emicizumabe às duas populações de pacientes, com e sem inibidores. Após análise das contribuições do demandante, observou-se que não foram apresentadas correções ou novas evidências e estimativas que contradissem as conclusões e recomendações preliminares do relatório de recomendações, sendo mantidas as considerações sobre a efetividade na redução de sangramentos, melhora na qualidade de vida e atenção aos possíveis eventos trombóticos em pacientes com fatores de risco. Sobre a nova proposta de preço e modelagem econômica encaminhadas pela empresa demandante, a análise dos pareceristas concluiu, dados os problemas de inconsistência nos cálculos do modelo, que as informações econômicas reapresentadas não seriam suficientes para tomada de decisão com base exclusivamente na nova proposta. Os cenários alternativos propostos foram atualizados para o valor onerado de impostos por mg, considerando que a isenção ainda não constaria na tabela da CMED. Foram apresentadas, por uma técnica do DGITS, informações referentes à um questionamento acerca da elaboração da seção de MHT do relatório de emicizumabe para pacientes sem inibidores, adequações sobre a inclusão de uma nova tecnologia no horizonte, o concizumabe, e correção do mecanismo de ação de MIM-8 seriam realizadas antes da publicação da versão final do relatório. Em outro momento, iniciou-se a discussão entre os membros do Comitê, com a palavra o representante da CGSH. As considerações apresentadas se referiram ao programa de profilaxia com o fator VIII, e sobre as limitações de acesso venoso, especialmente em crianças, resultando em redução da adesão ao tratamento, uma preocupação que a área técnica ainda não encontrou solução. Para esse nicho de pacientes o emicizumabe seria uma alternativa terapêutica importante, no entanto, levantaria uma questão sobre a sustentabilidade

financeira que também seria uma preocupação da área técnica de hemofilia. Ainda de acordo com a CGSH, estariam sendo atendidos 120 pacientes da faixa de até 12 anos por ano e aproximadamente 600 pacientes seriam atendidos em um horizonte de cinco anos. O representante corrigiu uma informação que a empresa apresentou, quando sugeriu que a CGSH haveria indicado a faixa etária de seis anos como um nicho que se beneficiaria da tecnologia, o que não corrobora com o posicionamento da Coordenação. O representante do CFM apresentou um questionamento sobre as considerações apresentadas, se caberiam aos quadros moderados e graves ou apenas formas graves da doença. Com a palavra, a médica hematologista convidada pelo Comitê, esclareceu que o emicizumabe estaria indicado como forma de profilaxia para tratamento de hemofilia em pacientes graves (menos de 1% dos casos) e moderadamente graves (1% a 2% dos casos moderados). Relatou que, em pacientes hemofílicos de até 3 anos de idade sangramentos são muito comuns e difíceis de controlar, tanto que nessa fase é comum que o tratamento não seja feito para não expor o paciente a um risco maior de sangramentos e complicações decorrentes do cuidado com as infusões de fator VIII. Nesse sentido, entende que o emicizumabe seria uma tecnologia disruptiva especialmente para esses casos, principalmente porque é na população infantil, de até 6 anos, que há maior chances de desenvolvimento de inibidores de fator VIII. A representante do Conasems questionou embasada pelos esclarecimentos da médica hematologista sobre o perfil dos pacientes incluídos na demanda da empresa, visto que uma pequena parcela de pacientes moderadamente graves e graves seriam beneficiados pelo emicizumabe e, portanto, a proposta estaria incorreta ao incluir todos os pacientes de forma moderada. Em complemento, a médica concorda que o cenário seria isso, considerando que pacientes de forma moderada não estariam cobertos pelo cuidado com emicizumabe, apenas os 2% que teriam sangramentos (moderadamente grave). Nesse sentido, foi proposto pelo representante do CFM discutir uma proposta de recomendação apenas para o subgrupo grave. Em esclarecimento, representante da SECTICS informou que a evidência disponível sobre o uso de emicizumabe em hemofilia seria aquela que fora apresentada no relatório, tanto para pacientes moderados e graves, não havendo estudos individualizados para um subgrupo exclusivamente moderado (a condição dos estudos foi confirmada pelos pareceristas do Nats/IMS). Para o representante do Conass, houve apresentação de uma evidência com efeito marginal para pacientes moderados, portanto, seria necessário maiores informações/dados adequados para tomada de decisão do uso de emicizumabe nesse grupo de pacientes. Para a especialista médica, há uma limitação técnica para tratamento profilático nos pacientes, pois o próprio tratamento induz o sangramento visto que há necessidade de infusões de fator VIII pelo menos três vezes por semana, resultando em acessos venosos que resultam em sangramentos muitas vezes não controláveis. Não haveria, em sua opinião, evidências para

englobar todo o grupo de pacientes moderados, como discutido entre os demais membros. As representantes do CNS levantaram uma reflexão sobre a necessidade da discussão de recomendação de subgrupos ou nichos específicos de pacientes, sugerindo um encaminhamento sem essas definições, reservada essa definição a um momento posterior à recomendação, em protocolo ou por critério médico. O representante da SAES reforçou que além das preocupações discutidas, deve-se considerar as incertezas da evidência clínica apresentada e de insegurança orçamentária. Para a SAES, seria muito difícil uma definição de subgrupos considerando todas essas limitações levantadas pelo Comitê, sem uma análise de um relatório com proposta própria para uma população nichada, como estava sendo discutido e sugeriu encaminhamentos norteados nessa reflexão. Em sequência, uma técnica da SECTICS questionou à área técnica se o número informado de 120 pacientes em tratamento por ano seriam pacientes considerados graves e se a CGSH conhecimento entre as crianças tratadas com fator VIII quantos de fato teriam recebido tratamento completo e quantos teriam tratamento subótimo, ou seja, não tendo resultado esperado por limitações do acesso venoso. Em esclarecimento, o representante da CGSH complementou que o valor informado de 1 milhão de reais por paciente seria para aqueles que já teriam alcançado 55kgs, não para pacientes mais jovens, como estava sendo discutido. Em resposta à questão da SECTICS, informou que os 120 pacientes seriam da forma grave da doença e que os pacientes elegíveis à profilaxia primária apenas 80% estariam sendo tratados. Pelas manifestações e discussões apresentadas, a presidente do Comitê sugeriu encaminhamento para um subgrupo de pacientes, visto que não seria possível identificar novos dados clínicos para deliberação. Foram iniciados os votos dos membros, sendo desfavoráveis à proposta de incorporação da tecnologia: SAES, Conass, Conasems, SVSA, CFM, ANS, AMB, SGTES, Nats, SECTICS e Anvisa. Pela justificativa apresentada anteriormente, CNS encaminhou voto favorável à incorporação. Todos os demais presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. Foi assinado o registro de deliberação nº 837/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância.

Título do tema: Emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância.

Tecnologia: Emicizumabe.

Indicação: Profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14^a Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do fator XVIII sem restrição de faixa etária. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia traz vantagens em relação a comodidade posológica e eficiência econômica para o SUS, apresentando dominância na avaliação econômica em relação aos comparadores, e resultando em economia em função dos custos médicos diretos evitados, de acordo com a análise de impacto orçamentário.

Consulta Pública (CP) nº 21/2023: Disponibilizada no período de 30/06/2023 a 19/07/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 21/2023: realizada por parecerista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Nats/IMS/UERJ).

ATA: Após apresentação da empresa e do Nats/IMS, realizadas de forma conjunta, foram feitas as discussões referentes à proposta de incorporação de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do fator XVIII sem restrição de faixa etária, isoladamente. Foi então iniciada a discussão entre os membros do Comitê, sendo dada a palavra ao representante da CGSH, médico hematologista. O representante apresentou o posicionamento da Coordenação, que é de preocupação com a lacuna terapêutica no tratamento de pacientes sem inibidores, sem a disponibilização de emicizumabe para essa população. Foi informado que são tratados 100 pacientes com emicizumabe e a aquisição da tecnologia à área seria de 100 milhões de reais por ano, ou seja, 1 milhão de reais por ano por paciente. Dados reais foram informados para uma eventual modelagem dos dados, considerando ampliação de uso da tecnologia, novos 400 pacientes (com inibidores) seriam beneficiados pela aquisição de emicizumabe. Efetivamente o modelo econômico desenvolvido e analisado pelo Comitê estaria correto tecnicamente, mas efetivamente a situação real não correspondia, pois muitos pacientes em tratamento não fazem uso de agentes de by-pass conforme considerado nos cálculos. Três elementos

importantes no modelo poderiam ser confrontados por dados reais: a) o custo de emicizumabe, menor que o preço negociado nas compras mais recentes; b) custos dos comparadores, quase 100% acima do que é efetivamente gasto; c) quantidade de agentes de by-pass utilizados estaria superestimado e não representava a prática clínica com os pacientes. Do ponto de vista da CGSH o uso do emicizumabe poderia beneficiar esse grupo de pacientes, mas impactaria consideravelmente no orçamento público. O representante da SAES concordou com as limitações acerca do modelo apresentado pela demandante, solicita que as informações levantadas pela área técnica sejam apresentadas e consideradas no relatório, sobre a superestimação dos dados e valores, o que demonstraria que a “folga orçamentária” apontada pela empresa em termos de economia ao SUS, no caso de ampliação de uso de emicizumabe, não corresponderia ao cenário de mundo real. O representante do CNS concordou com o registro dos dados, mas também acredita na importância do acompanhamento após incorporação da tecnologia, para monitorização dos preços ofertados/reajustados durante as negociações de compra. O representante do Conasems, Sr. Elton Chaves declarou conflitos de interesses com a matéria, por compor o conselho de gestão da Hemobrás, abstendo-se da votação como membro titular da pasta e indicou o primeiro suplente como representante do Conasems que comporia a rodada de votação para a deliberação. Ao final, a presidente do Comitê e representante da SECTICS apresentou as considerações sobre a pauta: emicizumabe foi considerado, de acordo com a evidência clínica, seguro e eficaz em demonstrar que houve uma redução da taxa de sangramento anualizada em relação aos comparadores; o modelo econômico, cujas limitações foram citadas anteriormente, e análise de impacto orçamentário não representariam corretamente um cenário real de economia mas equivalência de consumo de recursos frente ao tratamento disponível no SUS, e que portanto, teria benefícios clínicos importantes aos pacientes com inibidores. Não havendo outras argumentações, todos os membros encaminharam voto favorável à manutenção da recomendação preliminar do Comitê, favorável à incorporação. Todos os demais presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, conforme Protocolo do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 838/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do alfalonoctocogue para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

Título do tema: Alfalonoctocogue para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

Tecnologia: Alfalonoctocogue.

Indicação: Adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 14ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 26 de abril de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do alfalonoctocogue para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Para a recomendação, o Comitê de Medicamentos considerou que a tecnologia avaliada não apresenta benefícios clínicos adicionais em relação aos produtos já incorporados pelo SUS, não cumpre os critérios para a classificação como um fator VIII recombinante de meia vida estendida, a redução de preço do produto atualmente dispensado pelo SUS objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo e a dificuldade do gerenciamento da aquisição por moléculas e não por classe terapêutica no âmbito da Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados, o que pode gerar um segmento de mercado e diminuir a concorrência. Nesse sentido, foi pontuada a necessidade de a avaliação de incorporação ser realizada pela classe terapêutica (fator VIII recombinante de meia vida estendida), e não por molécula, como ocorreu na presente avaliação.

Consulta Pública (CP) nº 24/2023: Disponibilizada no período de 03/07/2023 a 24/07/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 24/2023: realizada por parecerista do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e representante da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Ministério da Saúde.

ATA: A avaliação começou com representantes da empresa demandante apresentando a empresa e contextualizando sua área de atuação. Informaram que a tecnologia em avaliação apresenta equivalência clínica com as alternativas atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), com menor custo de tratamento. A avaliação econômica apresentada foi um estudo de custo minimização. Os representantes da empresa fundamentaram a sua

apresentação nos seguintes pontos: 1) alfalonoctocogue apresenta tempo de meia vida mais longo, menor depuração, maior tempo médio de residência e maior área sob a curva (AUC); 2) pico de atividade de FVIII semelhante e AUC 35% maior que o comparador na mesma dose; 3) alfalonoctocogue apresenta uma estrutura de cadeia única, que confere maior afinidade de ligação ao fator de Von Willebrand, garantindo melhor estabilidade molecular e integridade estrutural; 4) dados *in vitro* demonstraram uma afinidade três vezes maior para ligação ao fator de Von Willebrand em comparação com o rFVIII completo; 5) as características farmacocinéticas do alfalonoctocogue sugerem intervalos de dosagem mais longos, melhorando a adesão ao tratamento profilático. Também foram destacados resultados de um estudo de extensão de fase III, que demonstraram os benefícios com o uso do medicamento. Por fim, foi informado que alfalonoctocogue foi avaliado quanto a eficácia e segurança em dois ensaios clínicos randomizados. Quanto aos aspectos econômicos, foi informado que alfalonoctocogue apresentou o menor custo por UI e o segundo menor consumo anual por paciente. Em seguida, com base nas últimas licitações de compras de FVIII recombinantes, a empresa estimou uma economia de aproximadamente R\$ 170 milhões em 2022 e de R\$ 154 milhões em 2023, caso o produto adquirido fosse o alfalonoctocogue. Além disso, foi informado que alfalonoctocogue estava incorporado na Coreia do Sul, Japão, Áustria, Espanha, França, Alemanha, Bélgica, Holanda, Itália, Grécia e Polônia. Por fim, a empresa reforçou alguns pontos como a equivalência entre os fatores recombinantes, a economia observada na análise de impacto orçamentário. Além disso, ressaltou que, até o presente momento, não existem critérios objetivos para analisar a incorporação do medicamento por classe terapêutica. Devido a essa lacuna, seria essencial avaliar o alfalonoctocogue como uma molécula distinta. A empresa entende que a equivalência clínica e a economia a ser proporcionada são suficientes para incorporar a tecnologia no SUS. Em seguida, o consultor da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) do DGITS iniciou a apresentação das contribuições da consulta pública, e relatou não ter conflito de interesses. Foram resgatadas a recomendação preliminar sobre a incorporação da tecnologia, além de informações sobre custos, dados farmacocinéticos, posologia e consumo de alfalonoctocogue e das demais incorporadas no SUS. Além disso, foram reapresentados os dados da análise de custo minimização e da análise de impacto orçamentário, além de mencionar que a alfalonoctocogue não foi avaliado por outras agências de ATS. Foram recebidas 145 contribuições de experiência ou opinião, das quais 144 (99%) eram favoráveis a incorporação da tecnologia, e 18 contribuições técnico-científicas, das quais 15 (83%) eram favoráveis a incorporação da tecnologia. A maioria das contribuições de experiência ou opinião eram de pessoas autodeclaradas brancas, na faixa etária de 25 a 59 anos, residentes na região sudeste e eram familiares, amigos ou cuidadores de pessoas com hemofilia A. Somente duas pessoas

mencionaram experiência com o uso de alfalonoctocogue, as quais mencionaram a melhora da qualidade de vida e diminuição da quantidade de infusões como pontos positivos associados ao uso da tecnologia. O ponto negativo destacado em uma contribuição foi o fato de a tecnologia não estar disponível no SUS. Cerca de 60% (87 de 145 contribuições) dos participantes mencionaram ter experiência com outras tecnologias utilizadas no tratamento da hemofilia A, sendo o FVIII o produto mais mencionado nas contribuições. Dentre as 145 contribuições, 16 (11%) eram idênticas e tratavam do tópico de tratamento intravenoso em crianças. Além disso, 10 outras contribuições também abordavam as dificuldades do tratamento intravenoso em crianças, e duas delas diziam respeito ao emicizumabe. Nesse contexto, enfatizou-se que a tecnologia em análise (alfalonoctocogue) estava em avaliação para adolescentes e adultos, portanto, uma triagem das contribuições tornou-se necessária, visto que muitas não estavam relacionadas à tecnologia em análise. As contribuições de pessoas físicas favoráveis a incorporação de alfalonoctocogue mencionaram como motivos o fato de a tecnologia apresentar uma meia vida estendida, proporcionando menor frequência de infusões, melhor qualidade de vida para o paciente e maior adesão ao tratamento. As contribuições de pessoas jurídicas mencionaram que a tecnologia possui longa duração de ação, com maior espaçamento entre as infusões, além de resultar em economia para o SUS. Dentre as 18 contribuições técnico científicas, a maioria era de pessoas autodeclaradas brancas, na faixa etária de 25 a 59 anos, residentes na região sul e de profissionais da saúde. Duas contribuições eram referentes ao emicizumabe e duas eram referentes a dificuldade de aplicação intravenosa, sem relação com tecnologia em avaliação. Essas contribuições foram excluídas. As contribuições desfavoráveis a incorporação de alfalonoctocogue foram provenientes de pessoas jurídicas, sendo uma de Secretaria de Estado de Saúde e duas de empresas. Os motivos mencionados para a não incorporação foram a não superioridade clínica da tecnologia frente as alternativas terapêuticas incorporadas no SUS, a necessidade de se disponibilizar os fatores recombinantes de meia vida estendida incorporados previamente (produtos peguilados) e que alfalonoctocogue não pode ser classificado como de meia vida estendida. A Bayer destacou em sua contribuição que o alfadamoctocogue pegol é um Fator VIII recombinante com uma duração de meia-vida prolongada. Em alguns casos, ele permite a redução das infusões para apenas uma vez por semana, o que leva a uma diminuição de até 40% no consumo de unidades internacionais por paciente por ano, em comparação com o alfaoctocogue, que possui uma meia-vida menor e é atualmente usado no SUS. Além disso, o alfadamoctocogue pegol também resulta em uma diminuição dos custos de tratamento, o que leva a uma economia significativa para o sistema de saúde. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH, após consulta à Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose, destacou que para ser classificado como fator VIII de longa

duração a tecnologia deve atender as 3 características a seguir: 1) molécula desenhada e produzida com tecnologia relevante para promover aumento biológico da meia-vida do fator; 2) cuja diferença em relação ao comparador seja demonstrada para a maioria dos pacientes de acordo com os critérios de biodiferença; e 3) aquela com relação de meia vida de 1,3 ou maior. Nesse sentido, a ABHH entende que alfalonoctocogue não atende aos critérios para ser considerado um produto de meia vida estendida. A maioria das contribuições técnico-científicas foi baseada em opiniões, sem apresentar evidências científicas adicionais. A Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda ressaltou a importância de se definir a categoria de fatores recombinantes de meia-vida estendida para melhorar o processo de aquisição. Também mencionou que registrou o Alfaturoctocogue pegol em outubro de 2022. A demandante apresentou dois estudos observacionais. O primeiro estudo foi retrospectivo, com dados de prontuários de 120 pacientes provenientes de 11 centros americanos, que comparou 3 grupos de pacientes em uso de FVIII de ação prolongada com um tempo mínimo de acompanhamento de 8 semanas. A efetividade entre os produtos foi similar, com menor consumo para alfalonoctocogue. Destacou-se que o estudo foi financiado pela demandante. O segundo estudo comparou os produtos de meia vida padrão com os produtos de meia vida estendida e não trouxe contribuições adicionais. Por fim, a demandante reforçou que alfalonoctocogue seria um produto de ação prolongada, indicou que a necessidade de ligação ao fator de Von Willebrand equaliza o efeito clínico para todas as alternativas, o que pode contribuir para a equivalência entre elas, reforçou a potencial economia a ser gerada para o SUS e solicitou que alfalonoctocogue seja avaliada conforme as demais tecnologias de meia vida estendida incorporadas anteriormente, até que sejam estabelecidos os critérios para a definição das classes terapêuticas para os fatores recombinantes. Além disso, destacou que alfalonoctocogue apresenta eficácia e vantagem posológica semelhante aos produtos peguilados incorporados ao SUS e que não há justificativa para a não incorporação de alfalonoctocogue frente aos dados aceitos para a incorporação das duas tecnologias peguiladas. Posteriormente, o representante da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) reforçou que alfalonoctocogue não cumpre os critérios para ser classificado como um produto de meia vida estendida e que, de acordo com CGSH, alfalonoctocogue é uma tecnologia em potencial para participar da licitação para aquisição dos fatores recombinantes de meia vida padrão. Além disso, a CGSH está empenhada para a definição dos critérios para a definição e classificação dos fatores VIII recombinantes de meia vida estendida. Posteriormente, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) recomendou a não incorporação de alfalonoctocogue, pois a tecnologia não cumpre os critérios para ser considerada um produto de meia-vida estendida e apresenta eficácia equivalente aos itens já disponíveis no SUS. Além

disso, do ponto de vista da área técnica (CGSH), não seria vantajoso incorporar mais uma molécula, considerando que o alfanonocogou poderia competir nos processos de licitação para adquirir os produtos de meia-vida padrão. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) declarou conflito de interesse com a matéria. O representante da Secretaria de Atenção Especializada a Saúde (SAES) destacou que a temática foi exaustivamente discutida na primeira avaliação e que a avaliação não se baseou somente no custo por UI da tecnologia. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) mencionou que seria importante uma comparação direta (*head-to-head*) de bioequivalência e de biossimilaridade entre os biológicos, uma vez que a similaridade de efeito entre as tecnologias biológicas não é tão previsível como em moléculas não biológicas. A representante da SECTICS considerou que a demanda poderia ser tratada como classe terapêutica e que, de acordo com a discussão iniciada pela área técnica, a tecnologia poderia concorrer aos processos licitatórios para os fatores recombinantes de meia vida padrão. Além disso, destacou que a incorporação priorizando a molécula poderia criar um nicho de mercado, com a necessidade de compra de mais de uma tecnologia. Por fim, destacou a importância de a área técnica definir no protocolo clínico os critérios para a classificação dos produtos em meia vida padrão e meia vida estendida. A recomendação de não incorporação foi apoiada por unanimidade pelos membros do Comitê de Medicamentos.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de alfanonocogou para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Foi assinado o registro de deliberação nº 839/2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do implante intravítreo de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético.

Título do tema: Implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético em maiores de 18 anos.

Tecnologia: Implante biodegradável de dexametasona carregado em um sistema aplicador de uso único, estéril, sem conservantes para ser injetado por via intravítreia. Cada implante contém 0,7 mg de dexametasona em um sistema de liberação por matriz de polímero biodegradável.

Indicação: Tratamento do edema macular diabético.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AbbVie Brasil.

Recomendação preliminar da Conitec: o Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 118ª Reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de maio de 2023, deliberaram, por unanimidade, encaminhar para a consulta pública com recomendação favorável a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS.

Consulta Pública (CP) nº 22/2023: Disponibilizada no período de 03/07/2023 a 24/07/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 22/2023: realizada por parecerista do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A reunião iniciou-se com a abertura feita pela diretora representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS que relatou o objeto e o resultado preliminar favorável antes da consulta pública e na sequência passou a palavra aos profissionais da empresa demandante (Allergan/AbbVie). De igual maneira foram apresentados dados contidos no dossiê de submissão direcionando especificamente para elucidação de conceitos e informações que haviam gerado dúvidas sobre a tecnologia. Neste aspecto a apresentação se baseou em apresentar dados epidemiológicos mundiais e nacionais de retinopatia diabética, com taxas de prevalência de 34% e que acabam por evoluir para o edema macular diabético como desfecho importante a ser tratado. Logo a necessidade do uso das tecnologias anti-VEGFs ou seja que inibem o crescimento endotelial vascular, para tanto há necessidades não atendidas, especialmente a grupos que residem longe dos centros de referência, grupos com histórico prévio da cirurgia de vitrectomia, pacientes com eventos tromboembólicos recentes e pacientes que não respondem aos anti-VEGFs, logo segundo os demandantes a tecnologia submetida responde as necessidades, uma vez que possui ação antiflamatória, utiliza os mesmos centros de referência, requer número menor de aplicações. Ainda na sequência foram apresentadas as informações de evidência e econômicas que estavam contidas no dossiê de submissão, sendo a evidência com similaridade de eficácia levando ao estudo de custo-minimização, que os desfechos eram equivalentes, suscitadas apenas dúvidas sobre custos de eventos adversos e quantitativo de doses, assim o resultado da avaliação econômica mostrou economia de custos variando de R\$ 1.533,21 até R\$ 15.651,77 por paciente. No estudo de impacto orçamentário a tecnologia se mostrou econômica também uma vez que comparou com a estratégia atual, com resultados financeiros de economia de recursos, variando de R\$8 milhões a R\$ 16 milhões conforme cenário, concluindo assim a apresentação. Aberta a perguntas o técnico da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS, questionou sobre o evento de reaplicação em intervalos menores, sendo respondido que seria em média 4 meses e na mesma temática de dúvidas questionou-se sobre o estudo de impacto orçamentário e o dado de 2,85 aplicações no

primeiro ano, que foi respondido como sendo o modelo do estudo base e ainda comparado com ranibizumabe e com aflibercepte. O representante da Secretaria de atenção especializada à saúde – SAES questionou sobre a necessidade de troca e idas aos centros e também sobre a população utilizada no estudo, sendo respondido que a avaliação é feita pelo profissional e com possibilidade de troca precoce, sendo em média de 4 a 6 meses o tempo convencional. Perguntado sobre a necessidade de se criar estruturas, foram respondidas que não há necessidade e quando perguntado sobre a forma de apresentação e necessidade de anestesia, foram respondidos que o implante é fornecido em doses prontas e que alguns pacientes suportam sem a necessidade de anestesia. Posterior as respostas efetuadas pelos profissionais da empresa demandante, foi dada a fala ao especialista, o médico Mauro Goldbaum que sanou algumas dúvidas. Na sequência o técnico do CGATS apresentou o retorno da Consulta Pública, relatando breve histórico da demanda apresentada na 118ª reunião ordinária e relatando os resultados da consulta pública realizada no período de 03 de julho a 24 de julho do presente ano. Assim o retorno teve 62 contribuições de caráter técnico-científico e 146 respostas tidas como de experiência ou opinião. No que se referiu as consultas de experiência, 140 eram de pessoas físicas e 3 de pessoas jurídicas, sendo ainda 103 específicas de profissionais da saúde, 16 de amigos e 7 de pacientes, sendo que a maioria absoluta concordava com a recomendação inicial, a representação populacional foi formada por 40% de pessoas vindas da região Nordeste, 52% de pessoas com faixa etária entre 25 e 39 anos e 75% autodeclaradas como brancas. Em resumo de algumas questões da consulta, no que tange a questão “Você já teve alguma experiência com o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em avaliação? 28% relataram que NÃO e 67% relataram ter sido como profissional de saúde. Na questão para descrever os efeitos negativos e dificuldades, obteve-se o seguinte resultado: Alto custo (9%), aumento da pressão intraocular (30%), glaucoma (8,6%), e catarata (19%), ainda quando questionado para descrever os efeitos positivos e facilidades, foram obtidas as respostas: Melhora do edema (44%), acuidade visual (15%), qualidade de vida (6%) e eficácia (8,6%). Nas contribuições do tipo técnico-científicas, foram obtidas 49 respostas de pessoas físicas e 2 de pessoas jurídicas, sendo predominantemente respondidos que havia concordância com a decisão preliminar. Neste 55% da população estava na faixa etária entre 40 a 59 anos e 76% autodeclarada como branca. De uma maneira bastante resumida, houve submissões de documentos das seguintes instituições: CFT, Fórum DCNTs, Associação Botucatuense de assistência ao diabético, Secretaria estadual de Saúde de São Paulo, Roche, Bayer e Abbvie. Destaca-se que não houve dados novos que possibilitem alteração das informações originais. Em que pese os questionamentos realizados, a Abbvie emitiu as seguintes respostas:

a) Alguns eventos adversos descritos em bula não foram considerados na análises de custo, pois são inerentes à todas as injeções intravítreas e não específicos ao implante intravítreo de

dexametasona; b) O implante intravítreo de dexametasona é um implante pré-carregado em um aplicador estéril de uso único, desta forma, não é possível fracionar a dose; c) O implante intravítreo de dexametasona é uma injeção intravítreia assim como afibbercepte e ranibizumabe, portanto sua administração será realizada nos mesmos centros de referência já existentes na rede SUS; d) O NICE atualizou a recomendação do implante intravítreo de dexametasona para pacientes com EMD, independentemente de terem uma lente fácica ou pseudofácica; e) Em vista das necessidades não atendidas, reforça-se que a submissão do implante intravítreo de dexametasona para o tratamento do EMD teve como base apresentar uma alternativa terapêutica aos mesmos pacientes elegíveis aos anti-VEGFs, ampliando-se assim a sua linha de cuidado no SUS e o implante intravítreo de dexametasona é uma opção terapêutica que atende as necessidades não atendidas dos pacientes que não se beneficiam com os anti-VEGFs, além de gerar economia substancial ao SUS. O texto incluído pela SES-SP trouxe em seu bojo a seguinte análise: [...] é possível afirmar a segurança, eficácia e viabilidade do tratamento do edema macular diabético com aplicações de dexametasona intravítreia. Deve-se levar em conta os efeitos colaterais que podem surgir com uso destes implantes como aumento da pressão intra-ocular, geralmente controlada com uso de medicação antiglaucomatosa, além da possibilidade de formação de catarata nos primeiros anos do início do tratamento. Ainda não há estudos robustos que comparam o tratamento do EMD entre dexametasona intravítreia (Ozurdex) e anti-angiogênicos (Afibbercept e Ranibizumabe). Em instituições de alto volume de atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) como a Santa Casa de São Paulo mostram estatísticas onde em torno de 30% dos pacientes podem ser não responsivos aos anti-angiogênicos, essa alta percentagem pode ocorrer devido aos casos serem avançados e os pacientes chegarem ao serviço com lesões de longa data de evolução. Estes pacientes ainda não possuem uma alternativa de tratamento e estão fadados a baixa visual irreversível secundária ao edema macular diabético com cicatrizes maculares, por não terem outras formas de tratamento disponíveis no SUS. Logo o técnico conclui a fala dizendo que as contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de incorporação do Implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS foram majoritariamente favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação e que não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório, apenas atualização pelo demandante. Novamente dada a fala ao especialista que afirmou a necessidade da inclusão do implante de dexametasona, uma vez que se torna uma opção factível, de acesso e de economia para grupos como gestantes por exemplo. Ressalvou a questão sobre a segurança do implante, relatando preocupação diante de pacientes com catarata e glaucoma, que seria preferível o uso dos anti-VEGFs. O especialista ainda comentou sobre a questão dos

modelos econômicos que na prática se descolam do campo teórico, vez que há diversas incertezas em vida real e reforçou as respostas dadas anteriormente sobre os demais aspectos, tendo se colocado a disposição para confecção do PCDT. O representante do Conselho Nacional dos secretários municipais de saúde – Conasems relatou sobre o pós-incorporação, demonstrando preocupação, uma vez que o procedimento em geral é realizado em centros contratualizados, podendo causar certa demora para se chegar ao paciente, todavia disse ser um aumento de acesso e cobertura salutar ao SUS. O representante da SAES apenas reforçou o questionamento anterior e concordando com a fala da Conasems, de igual maneira mostrando preocupação com a incerteza diante do impacto. Já finalizando a discussão, a representante da SECTICS mais uma vez reforçou a discussão sobre o protocolo da doença de causas multifatoriais e destacou o texto da SES-SP que mostra a necessidade de cobertura de tratamento para pessoas não atendidas, sendo complementada pelo representante da SAES sobre a necessidade de revisão e redação para melhora do protocolo vigente. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 840/2023.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Débora Raymundo Melecchi	CNS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Julia Simões Correa Galendi	NATS

Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS

03 de agosto de 2023

Membros do Plenário

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

Ausentes: SESAI/MS

Apresentação das contribuições de consulta pública do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para tratamento da fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Título do tema: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para tratamento da fibrose cística em pacientes com 6 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del.

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Indicação: Tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com 6 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Vertex farmacêutica.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 117^a Reunião Ordinária, no dia 29 de março de 2023, deliberou por decisão de maioria simples recomendar a não incorporação no SUS do ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística, em pacientes > 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Os membros da Conitec consideraram que as evidências refletem os benefícios clínicos relatados pela perspectiva do paciente e que, mesmo se tratando de desfechos substitutos, a grande magnitude do efeito observada mostra impacto importante na qualidade de vida dos pacientes e com potencial de mudar o curso natural da doença. No entanto, foram debatidos

os aspectos econômicos relacionados a incorporação de tecnologias de tão alto custo como essa, e que, frente a grande magnitude de efeito, era de se esperar que tivessem uma menor razão de custo-efetividade incremental. Foi questionada a falta de transparência nos preços dos medicamentos e o quanto os altíssimos custos podem prejudicar a sociedade como um todo. O Comitê considerou que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável.

Consulta Pública (CP) nº 18/2023: Disponibilizada no período de 25/05/2023 a 13/06/2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 18/2023: realizada por parecerista do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A reunião iniciou com apresentação da empresa demandante, que fez uma breve fala com aspectos chave do relatório inicial, e que teve recomendação inicial negativa a incorporação, e citou a eficácia clínica como disruptiva para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC). Médico especialista, convidado pelo demandante apresentou aspectos históricos da FC com o avanço do manejo da FC, e que mesmo com a melhora significativa, a mediana de sobrevida é de 19 anos e a taxa de hospitalização pela exacerbação da doença continua estável e alto ao longo dos anos no Brasil. Posteriormente mostrou dados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados, e de coorte com dados de pacientes na fila de transplante que deixaram de ter indicação do transplante após uso da terapia tripla e do benefício mantido ao longo do tempo, com dados de até 4 anos. O demandante, fez uma nova oferta de preço com redução de mais 31% sobre o preço oferecido no dossiê inicial, com uma proposta de redução de preço por volume. Com preço iniciando em R\$ 36.169,00 e que após compra de volume inicial, por ano, o preço seria reduzido para R\$ 33.757,00, sob a justificativa de proteger um aumento de demanda projetado. Este desconto, no exercício do impacto orçamentário geraria uma redução de 44% sobre a proposta de preço inicial. Após a apresentação da empresa, foi aberto sessão de perguntas ao plenário para os representantes da empresa. Foi indagado pela ANVISA sobre o grupo comparador (placebo) dos ensaios clínicos e sobre os itens avaliados pelo questionário de qualidade de vida. O médico especialista confirmou que os grupos controles recebiam o placebo da terapia tripla, mas todos recebia o cuidado padrão, e que o questionário de qualidade de vida específico da FC tinha componentes diversos, mas que o subitem dos aspectos respiratórios é o que era levado em consideração. Foi questionado se havia classificação da gravidade da doença e foi respondido que sim, existia classificação pela gravidade da função pulmonar. Outra questão levantada foi em relação a qual era a expectativa de diminuição da eficácia a longo prazo e foi explicado que até o momento, as coortes de até 4 anos demonstram sustentação dos

benefícios, inclusive que a terapia de suporte já está sendo retirada e com manutenção da função respiratória. Mas houve nova indagação sobre os benefícios, em relação a quadro respiratório já instalados, como a bronquiectasia, e como isso poderia ser revertido com o medicamento. Foi explicado que o conceito de bronquiectasia estava sob revisão por alguns autores, devido a perda da função pulmonar na bronquiectasia estar relacionado ao acúmulo de secreção e ao quadro de inflamação crônica. Foi solicitado uma justificativa para o *market-share* proposto, que parece subestimado, e se a empresa também manteria o mecanismo de compra do medicamento por importação direta. A empresa explicou que usaram o mesmo *market-share* do Ivacaftor, e que a proposta preço/volume é exatamente para diminuir o risco de um impacto orçamentário muito diferente do projetado e que o modelo de negócio é de manter a importação direta. Em relação a genotipagem, atualmente há parceria da REBRAFC com a Vertex (empresa demandante), para que todos os pacientes que estão acompanhados pela rede façam os testes genéticos, e que o SUS também está estruturado para isso. A técnica do DGTIS realizou apresentação das contribuições de experiência e opinião, e declarou não ter conflito de interesse. A metodologia utilizada foi a de codificação e categorização temática com suporte do software NVivo®. Houve 2.935 contribuições sendo a maioria por familiares, amigos ou cuidadores, 99% manifestaram-se contrária a recomendação inicial da Conitec, enfatizando os benefícios clínicos do medicamento, que impactam na expectativa de vida e na qualidade de vida, e que o alto custo do medicamento impedia acesso ao medicamento. 20% tinham experiência com a tecnologia e descreveram os benefícios claros, e entre os eventos adversos, eram leves como tontura, reação cutânea, dor abdominal, e o efeito rebote devido a suspensão do medicamento que estava sendo adquirida por via judicial. Além disso ficou claro nas contribuições a carga que a doença causa nos pacientes, devido ao tempo dedicado a sobrecarga terapêutica, efeitos adversos e resistência bacteriana aos tratamentos atuais, além da melhora dos sintomas temporários. Na apresentação das contribuições técnico-científica, o técnico do DGTIS declarou não possuir conflito de interesse com a matéria analisada. Houve 201 contribuições técnico-científicas, que dissertaram sobre 4 pontos principais, a saber: a tecnologia pode salvar vidas, diminui internações, diminui infecções e melhoram a qualidade de vida. Além disso, houve posicionamento de diversas instituições, associações, sociedades que estão envolvidas com a doença fibrose cística endossando que a tecnologia é muito eficaz para o tratamento da doença e segura. Depois foi descrito uma contribuição, de um profissional de saúde, que exemplificou diversos pontos das contribuições, que descrevia desde os benefícios clínicos da melhora da função pulmonar, menor necessidade de internação e pacientes com indicação de transplante pulmonar foram retirados da fila de transplante pulmonar, devido a melhora da função pulmonar. Entre as contribuições econômicas, foi considerado um estudo adicional que mostrava como a projeção de sobrevida estava ajustado aos dados de mundo

real e o desconto ofertado pelo demandante, com novo valor da tecnologia e as condições de desconto progressivo. Com estes novos valores foi apresentado a razão de custo utilidade incremental de R\$576.521/AVAQ e a análise de sensibilidade determinística, que não modificou as variáveis mais sensíveis sobre o modelo da análise inicial, e também foi mostrado a curva de aceitabilidade para análise em relação ao limiar de custo-efetividade. Na análise de impacto orçamentário foi demonstrado uma diminuição de 44% (R\$ 850 milhões) em relação a análise do impacto orçamentário incremental inicial. Ao fim, foram mostrados os pedidos de patente, sendo a última patente concedida em 2015. Foi chamado o médico especialista, convidado pela Conitec, para uma apresentação da fibrose cística e da tecnologia. O palestrante, fez uma breve apresentação dos aspectos da doença, mostrando que apesar da rede organizada no cuidado à fibrose cística, o acompanhamento ainda é muito desigual no território brasileiro, e que o tratamento disponível no SUS não é suficiente, pois os dados mostram mortalidade precoce quando comparado a outros países, pois o tratamento disponível é “reativo” as manifestações da doença e não atuam sobre a causa da doença e com os moduladores a história natural da doença pode ser modificada. O DGTIS questionou se havia alguma forma de monitorar a evolução da doença com o objetivo de entender os critérios de interrupção do uso do medicamento. Foi respondido que se não houver respostas esperadas o medicamento deve ser suspenso, e que há uma tendência na retirada de outros tratamentos quando a terapia tripla está sendo eficaz. A defensória pública da união (DPU) fez uma contribuição, iniciando com agradecimento à Conitec pela iniciativa de ter um representante da DPU na comissão, e relatou que não tem nenhum conflito de interesse com a matéria, e que o DPU já tem alguns processos em andamento sobre este medicamento e ressaltou a importância de que o tema do limiar de custo-efetividade seja discutido e descrito de forma bem didática, pois esta discussão ocorrerá em outras esferas e o tema podem ser revisitado em consulta posterior, para melhor discussão sobre o tema, e assim facilitar decisões e processos jurídicos. O representante do Conselho Federal Medicina (CFM) apontou que ainda são necessários dados de desfechos duros e olhar para aspectos mais técnicos e menos emotivos e que o especialista convidado deveria receber esta orientação. Devendo-se discutir com sobriedade as informações sobre a eficácia e, caso demonstradas, direcionar as discussões para a análise econômica com foco na sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro. Desta forma, diversas falas sobre o conceito de limiar de custo-efetividade foram ponderadas para ampliar a discussão do conceito. Também foi registrado, pela fala do médico especialista que participa do grupo de registro da FC, um compromisso ainda maior com o monitoramento, com acompanhamento dos desfechos clínicos dos usuários da tecnologia caso a tecnologia fosse incorporada. Por fim, para balizar a votação, a diretora fez um breve resumo dos pontos relevantes da matéria, registrando que a tecnologia se mostrou eficaz em

diversos desfechos clínicos, mostrados por ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, e que estes desfechos extrapolam para a vida dos pacientes além dos desfechos clínicos, e pontuou a redução no preço com desconto de 62% sobre o PMVG , e que a RCEI foi de aproximadamente R\$ 500.000 por AVAQ, que é bem acima do limiar estabelecido pela Conitec e que este deve ser um parâmetro norteador mas não o único, e que em tecnologias disruptivas como esta, a Conitec deliberou a favor de incorporar a tecnologia, e que aspectos como custo anual de tratamento, impacto orçamentário, ser uma doença rara e outras decisões com cenários similares foi levado em consideração em conjunto com todos estes aspectos, e não se via o porque tomar uma decisão desfavorável a incorporação. Em contrapartida, foi colocado que o limiar é um parâmetro muito importante na decisão e que ultrapassar o limiar não deve ser um limitador, mas um parâmetro que deve ser levado em consideração, e que o modelo que gerou o parâmetro deve passar pela robustez metodológica e que o modelo apresentado ainda carregava extrações que geravam incertezas na RCEI apresentada. Uma proposta, para esta incerteza, foi que no caso de incorporação, ela fosse condicionada ao monitoramento de aspectos econômicos. Entre as argumentações, usar ou não comparação com decisões passadas para tomar decisão no presente ficou sob discussão, e que avanços de parâmetros decisórios deveriam ser maturados para que se possa avançar no sentido do uso de condicionantes a incorporação de forma mais consistente, menos incertas e mais responsável. Desta forma, foi sugerido que fique explícito no relatório o porque o ano de vida do paciente com FC valeria 10 anos de outro indivíduo com outra doença e quais são os parâmetros que geraram a mudança da decisão em relação a primeira decisão desfavorável. Também foi discutido que não há mecanismos legais de condicionantes específicos, mas que há como fazer contratos de compartilhamento de risco de preço por volume, para gerar mecanismo de negociação do Ministério da Saúde de contraproposta a empresa, apesar de já haver negociação no momento da compra dos medicamentos.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de agosto de 2023, entenderam que a evidência é robusta e com grande magnitude do efeito que ultrapassam os benefícios clínicos, adicionado ao preço com desconto de 50,1% sobre PMVG sem imposto e desconto adicional de 6,7% após compra de quantidade específica de caixas, deliberaram por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com 6 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, condicionado ao monitoramento econômico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 841/2023.

Apreciação inicial da pretomanida para tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Título do tema: Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Tecnologia: Pretomanida.

Indicação: Tuberculose resistente a medicamentos [resistente à rifampicina (TB RR), multirresistente (TB MDR) e pré-extensivamente resistente a medicamentos (TB pré-XDR)].

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, a Coordenadora-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias Não Tuberculosas (CGTM), da SVSA/MS, contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGTM apresentou o panorama geral da tuberculose no Brasil, especialmente quanto à sua resistência como preocupação maior no momento. Além disso, citou-se que a tuberculose também tem sido um dos focos do Comitê Interministerial para Elimiação da Tuberculose e Outras Doenças Determinadas Socialmente (CIEDS), recentemente criado. Demonstrando a previsão de aumento de casos de tuberculose no Brasil devido a melhores taxas de detecção, a CGTM espera melhorar os esquemas terapêuticos dos pacientes com tuberculose resistente a medicamentos por meio da incorporação da pretomanida. Dessa forma, indica-se que haverá redução do tempo de tratamento (de 18 para 6 meses); menos visitas de acompanhamento de tratamento; menos gastos com manejo de eventos adversos, devido à sua menor indidênci;a; melhor adesão ao tratamento; mais uma opção terapêutica em situações com pouca possibilidade de encerramentos favoráveis. Além disso, a CGTM informou que o uso da pretomanida seria monitorado pelas notificações dos pacientes no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), como já ocorre para os demais medicamentos já incorporados. Em seguida, após o colaborador do NATS-Uniso declarar não possuir conflito de interesse com a matéria, contextualizou a demanda e esclareceu que os novos esquemas propostos para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos seriam a combinação de pretomanida com bedaquilina e linezolida (BpaL) ou bedaquilina, linezolida e moxifloxacino (BpaLM). Com base na pergunta de pesquisa definida, foi incluído um único ensaio clínico randomizado que demonstrou a não-inferioridade dos esquemas com pretomanida quando comparados àqueles sem pretomanida, em termos de eficácia e segurança. A qualidade de evidência variou de moderada a alta. Por se tratar de um medicamento sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e não

comercializado no Brasil, a pretomanida seria adquirida via organismo internacional, conforme Decreto nº 8.077/2013. Por isso foi utilizado o preço disponível no catálogo de produtos do *Global Drug Facility – Stop TB*, de U\$ 1,30 (cerca de R\$ 6,49) por comprimido. Considerando a não-inferioridade observada, foi realizada uma análise de custo-minimização que resultou em uma economia estimada média de R\$ 17.463,00, sendo especificamente R\$ 19.328,40 no esquema BPaLM (TB RR e TB MDR), e R\$ 15.597,60 no BPaL (TB Pré-XDR). Nesse sentido, a análise de impacto orçamentário, considerando os dados do SITE-TB, estimou uma economia de R\$ 13,6 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 90,6 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), variando de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões, a depender do cenário alternativo. Na sequência, a técnica do DGITS apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico, no qual quatro tecnologias foram detectadas, tais como canamicina, sutezolina, cicloserina e protionamida, tendo todas ensaios clínicos de fase 4, mas sem registro na Anvisa, EMA e FDA. Quanto à Perspectiva do Paciente, com chamada pública aberta entre 13/07/2023 e 23/07/2023, apenas uma pessoa se inscreveu. No entanto, sinalizou não ter disponibilidade para participar do tema no dia em questão. Por isso, indicou outra pessoa para contribuir na discussão, que se apresentou como representante da Rede Paulista de Controle Social da Tuberculose. Em sua fala, enfatizou a importância da incorporação da pretomanida para tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, especialmente por conta dos seguintes pontos observados nos tratamentos atuais do SUS: efeitos colaterais; tratamentos longos; especificidade de cada população-alvo para tuberculose; descontinuidade do tratamento. Nesse sentido, o representante elencou algumas populações que considera prioritárias e que poderiam se beneficiar de maneira importante com esquemas terapêuticos mais curtos e com menos eventos adversos, levando a uma maior adesão e finalização dos tratamentos: população em situação de rua; privada de liberdade; indígena; e Vivendo com HIV/Aids – PVHA. Após pergunta do Comitê, o representante afirmou que o longo tempo de tratamento é uma das principais queixas dos pacientes e profissionais de saúde que lidam com tuberculose. Abrindo para os membros do Comitê fazerem perguntas, a representante dos NATS na Conitec pontuou que o estudo utilizado era de fase 2/3 e com uma quantidade de pacientes pequena e bastante selecionada. Esses argumentos foram rebatidos pelo representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) ao enfatizar que o desenho de não-inferioridade teria sido adequado para esse caso porque esse é o tipo de evidência necessária para demonstrar a eficácia de um novo medicamento para tuberculose, a ser utilizado dentro de um esquema terapêutico com outros medicamentos. Além disso, considerou que a quantidade de pacientes incluídos no estudo era satisfatória e com uma qualidade considerada boa, apesar de ser um estudo aberto com desfechos combinados. Concordando com os argumentos do representante do Conass, o colaborador do NATS-Uniso adicionou que o fato do estudo ser

classificado como 2/3 se justifica pela dificuldade de se recrutar pacientes com tuberculose resistente a medicamentos em todo o mundo. Outra pergunta, feita pelo representante da Anvisa na Conitec, se referiu à consulta de bases de dados sobre efetividade e segurança da pretomanida, que não foram foco da busca inicial do NATS-Uniso. Assim, sugeriu que fossem buscados estudos observacionais e de grandes bases de dados sobre o tema. Por fim, a Coordenadora da CGTM acrescentou que a pretomanida não tem patente vigente. Portanto, caso fosse de interesse de algum laboratório no Brasil, o medicamento poderia ser produzido nacionalmente. Não havendo mais questionamentos, o Comitê de Medicamentos da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da pretomanida para esta população avaliada. Todos declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos no SUS.

Apreciação inicial do acetato de icatibanto para tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade

Título do tema: Acetato de icatibanto no tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade.

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 demanda externa da Takeda Pharma Ltda.

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

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), 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) de AEH, mas foram ampliadas para abranger demandas externas relacionadas ao mesmo tema. A seguir, as quatro análises foram

apresentadas pelo NATS responsável pelas demandas internas. A representante do NATS deu início à apresentação, destacando que algumas modificações se fizeram necessárias após o encaminhamento dos relatórios ao comitê. Ela ressaltou que essas alterações serão devidamente incorporadas à versão que estará disponível para consulta pública. Em seguida, foi feita uma breve introdução sobre o AEH, enfatizando a sua natureza ultrarrara e a gravidade associada a essa condição. Também se discorreu sobre o PCDT vigente, observando que o tratamento com plasma fresco congelado é empregado somente em situações em que o risco de asfixia está presente. A apresentação prosseguiu com uma menção à diretriz brasileira de tratamento de AEH, que foi publicada no ano de 2022. Essa diretriz recomenda o tratamento com as tecnologias que estão em avaliação em todas as crises relacionadas a essa condição. Na sequência, foi apresentado um fluxograma que delineou as tecnologias atualmente disponíveis no âmbito do SUS para o tratamento e profilaxia do AEH, bem como aquelas que estão em processo de avaliação. Além disso, foram ressaltadas as limitações específicas associadas a cada uma dessas tecnologias. Dentre os destaques, enfatizou-se a justificativa da avaliação de duas tecnologias com a mesma indicação. Tal decisão fundamentou-se na percepção de que essas tecnologias atuam de maneira complementar. No caso do icatibanto, não existem dados disponíveis que abordem sua utilização durante a gravidez. Por outro lado, o inibidor de C1 esterase intravenoso apresenta a particularidade de possuir uma capacidade de produção limitada. A apresentação dos relatórios de recomendação foi iniciada pelo acetato de icatibanto. No âmbito da demanda interna, o medicamento foi avaliado para pacientes a partir de 2 anos de idade, enquanto na demanda externa sua indicação foi limitada a adultos. O icatibanto foi avaliado pela Conitec em 2015 e, conforme Relatório Técnico nº 163 e Portaria nº 33/2015, não foi recomendada à sua incorporação no SUS pois, segundo a análise da Comissão: “Concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos”. Na análise das evidências, não foram identificados estudos que utilizassem o plasma fresco congelado como comparador. Dos desfechos listados, foram localizadas evidências apenas para o tempo de melhora clínica e eventos adversos. Os ensaios clínicos avaliados realizaram comparações entre o icatibanto e placebo, o que levou à exclusão de pacientes com crises laríngeas devido ao risco potencial de óbito. Apenas um estudo incluiu pacientes com crises laríngeas leves a moderadas, nos quais três indivíduos receberam icatibanto e dois receberam placebo. As evidências para crises laríngeas se basearam e estudos abertos e observacionais. Foi observada melhora sintomática para as diferentes crises de angioedema (abdominal, cutânea e laríngea), mas não foi possível identificar sustentação desse efeito em cada crise, de modo que resultasse em evitar o atendimento hospitalar de

emergência ou evitar a morte. No entanto, não existem estudos robustos que mostrem o mesmo para as crises laríngeas mais graves. Em face das limitações apresentadas, os estudos relatam menor tempo de resolução das crises e perfil de segurança adequado. A certeza no corpo de evidências foi considerado baixa para todos os desfechos. As evidências apresentadas na demanda externa estão em consonância com essas descobertas. No entanto, para os desfechos de segurança, a certeza foi considerada alta, enquanto para os desfechos de eficácia, a certeza variou de baixa a alta. Em relação à avaliação econômica, na demanda Interna, a Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Já na demanda externa, a RCUI encontrada foi de R\$ 2.433.129,23/QALY e R\$ 19.998,32/hora de vida ajustada por qualidade. O custo da tecnologia, em ambas as avaliações, permaneceu conforme proposto pela empresa na demanda externa, totalizando R\$ 5.148,71 por seringa. Na demanda interna, foi sugerido o uso domiciliar do icatibanto para todos os pacientes, com uma segunda dose disponível em ambiente hospitalar, quando necessário. A exceção para a administração domiciliar da segunda dose seria aplicada aos pacientes que habitam regiões de difícil acesso a serviços de emergência. Por sua vez, a demanda externa propôs o uso do icatibanto fora do ambiente hospitalar tanto para a primeira quanto para a segunda dose, com uma ressalva específica: nos casos de crises laríngeas e crises que afetam a região da face ou pescoço, após a administração da primeira dose, recomendou-se buscar atendimento hospitalar. Outras diferenças na avaliação econômica das demandas interna e externa são referentes à população, custo do plasma fresco congelado e número de crises. Para a avaliação do impacto orçamentário da demanda interna, foi considerada uma população elegível com base em dados epidemiológicos, que variaram entre 2.968 e 3.041 pacientes ao longo de um período de 5 anos, com uma média de 5,3 crises anuais por paciente. No primeiro ano de implementação, sob uma abordagem conservadora com um *market share* de 50%, o impacto projetado foi de R\$ 63.509.218,13. Em contrapartida, no cenário agressivo com um *market share* de 75%, o impacto previsto foi de R\$ 96.333.216,40. Considerando um horizonte de 5 anos, o impacto acumulado foi estimado em R\$ 455.344.188,30 no cenário conservador e R\$ 554.657.066,40 no cenário agressivo. Na demanda externa, considerou-se a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, numa população de 737 pacientes, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% (755 pacientes) no quinto ano. O impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 61.600.716. Foram encontradas recomendações de uso do medicamento no Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e Scottish Medicines Consortium (SMC). Para concluir, foi ressaltado que o uso de plasma fresco congelado não é recomendado em cenários nos quais medicamentos mais recentes estão disponíveis e que a conveniência na administração do acetato de icatibanto,

combinada com a importância de iniciar o tratamento de forma precoce e a restrição no acesso aos serviços hospitalares por parte da população, torna o acetato de icatibanto uma opção de tratamento eficaz e segura. Em seguida, foram expostas as análises referentes ao Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano intravenoso. Uma discrepância na composição das populações foi observada entre as demandas interna e externa. Enquanto na demanda interna foram considerados pacientes a partir de 2 anos de idade, a demanda externa incluiu pacientes com 6 anos ou mais. Na síntese de evidências, os estudos relatam menor tempo de resolução inicial e completa das crises, tanto em administração hospitalar quanto em terapia domiciliar. Foi observada melhora da qualidade de vida dos pacientes, no entanto sem diferenças estatísticas significativas. A terapia domiciliar demonstrou ser uma alternativa para a redução da necessidade de comparecimento à emergência e de admissão hospitalar, quando comparada à administração convencional por um profissional de saúde em ambiente hospitalar. Para essa alternativa, os pacientes sempre foram treinados em relação à reconstituição e preparo do medicamento, auto punção e administração intravenosa. A respeito de eventos adversos, o medicamento demonstrou segurança adequada independente do ambiente onde foi administrado. Desfechos como redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade não foram avaliados nos estudos disponíveis na literatura. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Os resultados obtidos na demanda externa reforçam a análise realizada pelo NATS, embora a confiança nas evidências tenha sido classificada como moderada. Na avaliação econômica, o custo da tecnologia proposto pela empresa detentora do registro do medicamento foi incorporado em ambas as análises, representando R\$ 1.908,67 por frasco contendo 500 UI. O uso domiciliar do medicamento também foi considerado, mas apenas para gestantes. A RCUI foi calculada em R\$ 9.625.501,47 por QALY. Tanto para o icatibanto quanto para o inibidor de C1 esterase, notou-se ausência ou pequena utilidade incremental. Justificou-se que o modelo foi construído com base em uma média de 5,35 crises por ano por paciente, em que os pacientes permanecem em estado de crise por apenas alguns dias ao longo do ano. Consequentemente, qualquer ganho em termos de utilidade é diluído ao longo do período de 1 ano, considerando que o paciente permanece a maior parte dos dias sem crises de AEH. Na demanda externa foi realizada uma análise por população tratada, evidenciando as seguintes RCUI: R\$ 32.267,31/crise tratada para a população total; R\$ 37.890,62/crise para a população adulta e R\$ 19.657,54/crise para a população pediátrica. Nessa avaliação não foi considerado que o frasco reconstituído não pode ser reaproveitado em outras aplicações. No que diz respeito ao impacto orçamentário da demanda interna, foi adotada a mesma população estabelecida nas análises do icatibanto. Foi determinado um cenário de difusão lenta, iniciando em 50% no primeiro ano e alcançando 90% no quinto ano. Isso resultou em um impacto orçamentário

projeto de R\$ 35.127.240,61 no primeiro ano e R\$ 253.800.662,74 ao longo de 5 anos. Na abordagem do demandante externo, a análise de impacto orçamentário concentrou-se exclusivamente na população com seis anos ou mais. A proporção de crises anuais (26,9 anual) por paciente foi muito maior que a considerada pelo NATS elaborador da demanda interna. Os pacientes foram especificados por idade e peso e as crises foram divididas em moderadas e graves e não por localização da crise. O market share adotado pela empresa (4% a cada ano) foi apontado como muito baixo, tendo em vista que a incorporação da tecnologia a tornaria a única opção de tratamento para todas as crises agudas de AEH. Para a população total, o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$239.060.721. O Medical Services Advisory Committee (MSAC) recomendou a inclusão do concentrado de inibidor de C1 esterase na Lista Nacional de Produtos e Serviços para o tratamento de ataques agudos de AEH, mediante análise de eficácia, efetividade, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do inibidor em comparação ao medicamento icatibanto. Nas demais agências não foram identificadas avaliações ou recomendações de uso do medicamento no tratamento de AEH. Para finalizar, ressaltou-se que o uso de plasma fresco congelado não é recomendado em cenários nos quais medicamentos mais recentes estão disponíveis. Na sequência, foi apresentado o monitoramento de horizonte tecnológico para ambas as tecnologias. Foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento de AEH: Conestate alfa, um inibidor da serina protease de uso intravenoso, aprovado pela EMA e FDA; Sebetralstate, um inibidor de calicreína plasmática, e deucrictibanto, um antagonista do receptor de bradicinina B2. Esses últimos são de uso oral, estudados em ensaios de fase 2 e 3, em populações de 12 e 18 anos ou mais de idade, respectivamente, sem registro nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa. A apresentação da perspectiva do paciente que utilizou o acetato de icatibanto para tratar crises de AEH teve início. O paciente compartilhou que é residente em São Paulo e que não possui qualquer vínculo com a indústria farmacêutica. Ele mencionou que existem outros membros de sua família que também vivenciam essa condição, com um histórico de óbito relacionado a uma crise laringea. O paciente relatou ter enfrentado diversas crises agudas ao longo de sua vida, sendo necessário recorrer à entubação em duas ocasiões. Na primeira vez, o paciente utilizou o plasma fresco congelado, descrevendo que a crise regrediu lentamente. Na segunda ocasião, fez uso do icatibanto e relatou melhora em poucas horas. O paciente destacou que a incorporação do medicamento traria uma sensação de segurança para os indivíduos afetados pela AEH. Ele também abordou a questão da falta de informação sobre o tratamento da doença em alguns hospitais da rede pública. Durante a sessão, uma consultora técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) fez uma

pergunta ao paciente, indagando se ele havia percebido melhora em sua qualidade de vida com o uso do medicamento. O paciente respondeu que sim, atribuindo essa melhora à sensação de segurança proporcionada pelo acesso a um tratamento eficaz. A representante da SECTICS no comitê de medicamentos da Conitec perguntou ao paciente sobre suas experiências com o plasma fresco congelado. O paciente mencionou ter utilizado essa alternativa terapêutica três vezes, relatando reações adversas em duas dessas ocasiões, manifestadas como manchas na pele. Ele também compartilhou a observação de que o processo de preparação do plasma fresco congelado costuma ser demorado. Um representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) indagou se paciente já havia experimentado sentir que estava tendo uma crise quando, na verdade, não estava. O paciente confirmou, explicando que quando começa a experimentar dificuldades ou dor em alguma parte do corpo, ele procura assistência médica. A representante dos NATS prosseguiu perguntando onde o paciente havia utilizado o icatibanto. O paciente mencionou que havia recebido o tratamento no Hospital de Clínicas de São Paulo. Quando questionado sobre qual tratamento havia proporcionado uma resolução mais rápida dos sintomas – icatibanto ou plasma fresco congelado –, o paciente respondeu que foi o icatibanto. Em seguida, uma paciente compartilhou a sua experiência com o Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano intravenoso para o tratamento de crises de AEH. A paciente mencionou ser residente no Rio de Janeiro e frisou não possuir qualquer vínculo com a indústria farmacêutica. A paciente relatou que tanto ela quanto membros de sua família paterna são portadores de AEH. Ela mencionou o óbito de uma tia devido a um edema de glote em 2007. Suas crises começaram aproximadamente aos 18 anos de idade e o diagnóstico de AEH foi confirmado em 2003, a partir do diagnóstico de uma tia. Inicialmente, a paciente começou a usar ácido épsilon-aminocapróico e, mais tarde, mudou para o ácido tranexâmico, para profilaxia das crises. Em 2008, ela iniciou o tratamento profilático com oxandrolona. Em 2018, a paciente teve uma gestação interrompida, o que foi apontado por ela como tendo uma possível relação com esse medicamento. Entre 2013 e 2015, ela conseguiu acesso ao icatibanto por meio de judicialização. Devido ao seu desejo de engravidar, a paciente teve recomendação médica de iniciar o tratamento com Inibidor de C1 esterase. A paciente também compartilhou sua experiência com o uso do plasma fresco congelado para o tratamento de crises abdominais, ressaltando a demora associada à preparação desse tratamento. Além disso, a paciente informou que faz uso do inibidor de C1 esterase em seu domicílio, sendo administrado por seu marido, que é profissional da área da saúde. Ela mencionou que a administração no ambiente hospitalar foi um pouco mais complexa, principalmente devido à demora e à falta de informação por parte da equipe de saúde. Por fim, a paciente enfatizou a relevância do Inibidor de C1 esterase, especialmente para crianças e gestantes, ressaltando a importância de

oferecer opções de tratamento adequadas para esses grupos. Uma consultora técnica do DGITS fez uma pergunta à paciente, indagando se ela havia percebido um impacto positivo no tempo de resolução das crises e na melhora dos sintomas ao usar o medicamento em questão, comparado a outros tratamentos. A paciente respondeu destacando que o plasma fresco congelado é o que leva mais tempo para resolver o quadro clínico. Além disso, ela afirmou que o Inibidor de C1 esterase resultou em uma redução mais rápida dos sintomas em comparação ao icatibanto. A paciente também expressou uma preferência pelo Inibidor de C1 esterase, especialmente em relação à redução da dor/conforto logo após a administração do medicamento. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou se houve alguma ocasião em que a paciente precisou buscar atendimento médico após usar o medicamento em seu domicílio. Ele também expressou a preocupação de que uma falsa sensação de segurança com o uso domiciliar desses medicamentos possa atrasar a busca por atendimento hospitalar, quando ele for necessário. A paciente relatou que mantém contato com sua médica durante as crises e que ela a orienta quanto ao tratamento a ser adotado. Ela reforçou novamente as dificuldades decorrentes da falta de conhecimento por parte das equipes de saúde sobre a doença, o que acaba impactando negativamente o atendimento dos pacientes com AEH. A representante dos NATS indagou à paciente sobre o local onde ela teve acesso ao tratamento com plasma fresco congelado. A paciente respondeu que foi em um hospital da rede privada e mencionou que, em uma ocasião, tentou, porém não conseguiu atendimento na rede pública. A representante dos NATS também perguntou à paciente se ela já enfrentou dificuldades ao administrar os medicamentos. A paciente informou que não teve dificuldades para administrar o acetato de icatibanto, mas que não consegue fazer a autoadministração do inibidor de C1 esterase intravenoso. Ela acrescentou que está ciente de outros pacientes que conseguem fazer a autoadministração do inibidor de C1 esterase intravenoso, a partir dos treinamentos que receberam. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou a paciente sobre como o número de doses dos medicamentos que ela recebeu por judicialização foi determinado e se ela utilizou todas essas doses. A paciente respondeu que o número de doses foi definido através de prescrição médica e que ela utilizou todas as doses recebidas. A representante do CNS também indagou a paciente se ela já teve dúvidas sobre se deveria ou não utilizar o medicamento. A paciente explicou que, no seu caso, ela aguarda a progressão dos sintomas para decidir se irá ou não usar o medicamento para tratar a crise aguda. Outra representante do CNS questionou a paciente se ela recebeu orientações sobre os cuidados, armazenamento, transporte e administração dos medicamentos. A paciente informou que recebeu instruções de profissionais de saúde, da indústria farmacêutica e em encontros voltados para pacientes. Quando questionada se o uso do inibidor de C1 esterase foi recomendado como parte de um

planejamento de uma gestação, a paciente informou que sim. Ela complementou discutindo sobre as implicações de uma gravidez para alguém com AEH, destacando que o inibidor de C1 esterase é o único medicamento que pode ser utilizado para gestantes, além do plasma fresco congelado. A paciente ressaltou os desafios que a falta desse medicamento trouxe para o seu planejamento de gestação. Em relação ao acesso aos medicamentos por meio de judicialização, a paciente relatou que esse processo foi demorado e mencionou a imprevisibilidade em relação ao recebimento das doses. Sobre o número de crises, ela informou que, mesmo em profilaxia, ainda enfrenta cerca de uma crise a cada três meses. Após a sessão de participação social, a especialista clínica em AEH iniciou sua apresentação. Ela começou destacando dados sobre a mortalidade de pacientes com AEH no Brasil, ressaltando que esses pacientes estão falecendo precocemente e em idade produtiva. Ela indicou que o tempo até o óbito desses pacientes reforça a necessidade de tratamento precoce. A especialista relatou que no estado do Espírito Santo, o último óbito por AEH ocorreu em 2011. Após esse evento, o icatibanto e o ácido tranexâmico passaram a ser disponibilizados. O icatibanto foi introduzido em alguns serviços de emergência, levando em consideração a distribuição geográfica de casos, e passou a ser disponibilizado para atendimentos odontológicos em um serviço odontológico de referência. Além disso, critérios para o uso domiciliar do icatibanto foram estabelecidos, considerando fatores como a distância dos serviços de saúde. Em 10 anos, o Espírito Santo registrou 137 diagnósticos de AEH. Destes pacientes, 81 procuraram atendimento de emergência para tratar crises, totalizando 822 episódios. A especialista enfatizou que a maioria dos casos de crise (95%) necessitou somente de uma dose de icatibanto para controlar os sintomas. Ela também compartilhou que aproximadamente metade dos pacientes atendidos no estado buscaram atendimento para tratamento de crises apenas uma vez por ano. Por fim, a especialista destacou que, ao longo desses 10 anos de implementação do programa de assistência ao AEH no estado do Espírito Santo, não houve relatos de casos de entubação ou morte devido a essa condição. A representante do CNS perguntou se é realizado aconselhamento genético para esses pacientes. A especialista respondeu que sim, no entanto, apontou que a adesão a esse aconselhamento genético é baixa. A representante do CNS também perguntou quais medidas são adotadas para orientar o uso racional dos medicamentos para o tratamento de crises. A especialista respondeu que a orientação é conduzida pelos serviços de saúde no Espírito Santo. Ela expressou que acredita que essa orientação é uma responsabilidade dos centros de referência, mesmo havendo uma colaboração entre os setores público e privado. O representante do Conass expressou sua preocupação quanto ao tamanho do efeito do tratamento e questionou quantos pacientes precisam ser tratados para evitar uma morte por edema de glote. Tanto a especialista clínica quanto a colaboradora do NATS responderam que

essa informação não está disponível na literatura. O representante do Conass sugeriu que os pacientes que realmente se beneficiariam do tratamento precoce seriam aqueles que morrem nas primeiras horas dos sintomas, enquanto os outros teriam tempo para chegar aos serviços de emergência. A especialista destacou a situação dos pacientes que experimentam crises abdominais graves e, devido à falta de tratamento, precisam ser submetidos a cirurgias. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) indagou a especialista sobre o seu conhecimento quanto à existência de experiências similares à do Espírito Santo no tratamento da AEH em outros estados. Ela também enfatizou a carência de geneticistas no país e, consequentemente, os desafios enfrentados no aconselhamento genético desses pacientes. A especialista clínica mencionou que não tem conhecimento de programas semelhantes ao do Espírito Santo, mas citou alguns serviços que têm se organizado para atender pacientes com AEH. Em resposta a uma representante do CNS, a especialista explicou que o número de consultas necessárias para o acompanhamento adequado de pacientes com AEH varia de acordo com a gravidade do quadro. Casos mais leves podem demandar consultas menos frequentes, com intervalos de até 6 meses, enquanto em geral são necessárias de 2 a 4 consultas por ano. O representante da SAES questionou sobre quantas doses de icatibanto os pacientes que fazem uso domiciliar do medicamento utilizam por ano. A especialista informou que cerca de 10 pacientes fazem uso domiciliar do medicamento, e que a quantidade de doses não deve ultrapassar 4 doses por ano. Sobre o vencimento do medicamento, ela explicou que o termo de dispensação orienta que o medicamento deve ser devolvido se não for utilizado até 3 meses antes do vencimento. A coordenadora da CGATS perguntou sobre os critérios para recomendar o uso do medicamento. A especialista esclareceu que todas as crises de face, pescoço, laringe e abdômen devem ser tratadas, enquanto as crises em extremidades só devem ser tratadas se forem incapacitantes. Ela também mencionou que crises laringeas são raras em crianças, mas que os pacientes e cuidadores são treinados para identificá-las. A especialista mencionou a recente existência de um registro multicêntrico de dados de pacientes com angioedema no Brasil. Em relação à disponibilidade das tecnologias, a representante da SECTICS questionou se ambas as tecnologias deveriam ser disponibilizadas. A especialista afirmou que sim, porque elas são complementares. Durante a discussão, 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. A representante do CNS ressaltou que a dificuldade de acesso ao plasma fresco congelado muitas vezes é resultado da organização da rede de saúde, uma vez que muitos hospitais não possuem bancos de sangue. Ela sugeriu que essa dificuldade poderia justificar o acesso às tecnologias em avaliação em casos especiais. A representante do CNS enfatizou que essa

explicação poderia ser esclarecida na consulta pública, o que melhoraria o debate em torno do assunto. A representante do Conasems sugeriu que a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados participe da reunião de retorno da consulta pública para fornecer esclarecimentos sobre a disponibilidade de plasma fresco congelado. Diante desses pontos discutidos, o comitê chegou à decisão de disponibilizar o relatório para consulta pública com uma recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ambas as tecnologias para o tratamento de crises de AEH. Com exceção da especialista clínica, que declarou potenciais conflitos de interesse devido à sua participação em atividades de ensino promovidas pelas indústrias detentoras dos registros dos medicamentos em avaliação, todos os outros participantes presentes afirmaram não ter conflitos de interesse relacionados ao tema

Recomendação preliminar: 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 as matérias fossem disponibilizadas em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do acetato de icatibanto para tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1 esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade.

Apreciação inicial do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade.

Título do tema: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para 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 AEH tipo I e II.

Solicitação: Incorporação.

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

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

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), 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) de AEH, mas foram ampliadas para abranger demandas externas relacionadas ao mesmo tema. A seguir, as quatro análises foram apresentadas pelo NATS responsável pelas demandas internas. A representante do NATS deu início à apresentação, destacando que algumas modificações se fizeram necessárias após o encaminhamento dos relatórios ao comitê. Ela ressaltou que essas alterações serão devidamente incorporadas à versão que estará disponível para consulta pública. Em seguida, foi feita uma breve introdução sobre o AEH, enfatizando a sua natureza ultrarrara e a gravidade associada a essa condição. Também se discorreu sobre o PCDT vigente, observando que o tratamento com plasma fresco congelado é empregado somente em situações em que o risco de asfixia está presente. A apresentação prosseguiu com uma menção à diretriz brasileira de tratamento de AEH, que foi publicada no ano de 2022. Essa diretriz recomenda o tratamento com as tecnologias que estão em avaliação em todas as crises relacionadas a essa condição. Na sequência, foi apresentado um fluxograma que delineou as tecnologias atualmente disponíveis no âmbito do SUS para o tratamento e profilaxia do AEH, bem como aquelas que estão em processo de avaliação. Além disso, foram ressaltadas as limitações específicas associadas a cada uma dessas tecnologias. Dentre os destaques, enfatizou-se a justificativa da avaliação de duas tecnologias com a mesma indicação. Tal decisão fundamentou-se na percepção de que essas tecnologias atuam de maneira complementar. No caso do icatibanto, não existem dados disponíveis que abordem sua utilização durante a gravidez. Por outro lado, o inibidor de C1 esterase intravenoso apresenta a particularidade de possuir uma capacidade de produção limitada. A apresentação dos relatórios de recomendação foi iniciada pelo acetato de icatibanto. No âmbito da demanda interna, o medicamento foi avaliado para pacientes a partir de 2 anos de idade, enquanto na demanda externa sua indicação foi limitada a adultos. O icatibanto foi avaliado pela Conitec em 2015 e, conforme Relatório Técnico nº 163 e Portaria nº 33/2015, não foi recomendada à sua incorporação no SUS pois, segundo a análise da Comissão: “Concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos”. Na análise das evidências, não foram identificados estudos que utilizassem o plasma fresco congelado como comparador. Dos desfechos listados, foram localizadas evidências apenas para o tempo de melhora clínica e eventos adversos. Os ensaios clínicos avaliados realizaram comparações entre o icatibanto e placebo, o que levou à exclusão de pacientes com crises laríngeas devido ao risco potencial de óbito. Apenas um estudo incluiu pacientes com crises laríngeas leves a moderadas, nos quais três indivíduos receberam icatibanto e dois receberam placebo. As evidências para crises laríngeas se basearam em estudos abertos e observacionais. Foi observada melhora sintomática para as diferentes crises de

angioedema (abdominal, cutânea e laríngea), mas não foi possível identificar sustentação desse efeito em cada crise, de modo que resultasse em evitar o atendimento hospitalar de emergência ou evitar a morte. No entanto, não existem estudos robustos que mostrem o mesmo para as crises laríngeas mais graves. Em face das limitações apresentadas, os estudos relatam menor tempo de resolução das crises e perfil de segurança adequado. A certeza no corpo de evidências foi considerado baixa para todos os desfechos. As evidências apresentadas na demanda externa estão em consonância com essas descobertas. No entanto, para os desfechos de segurança, a certeza foi considerada alta, enquanto para os desfechos de eficácia, a certeza variou de baixa a alta. Em relação à avaliação econômica, na demanda Interna, a Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 2.912.262,05 para 1 ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Já na demanda externa, a RCUI encontrada foi de R\$ 2.433.129,23/QALY e R\$ 19.998,32/hora de vida ajustada por qualidade. O custo da tecnologia, em ambas as avaliações, permaneceu conforme proposto pela empresa na demanda externa, totalizando R\$ 5.148,71 por seringa. Na demanda interna, foi sugerido o uso domiciliar do icatibanto para todos os pacientes, com uma segunda dose disponível em ambiente hospitalar, quando necessário. A exceção para a administração domiciliar da segunda dose seria aplicada aos pacientes que habitam regiões de difícil acesso a serviços de emergência. Por sua vez, a demanda externa propôs o uso do icatibanto fora do ambiente hospitalar tanto para a primeira quanto para a segunda dose, com uma ressalva específica: nos casos de crises laríngeas e crises que afetam a região da face ou pescoço, após a administração da primeira dose, recomendou-se buscar atendimento hospitalar. Outras diferenças na avaliação econômica das demandas interna e externa são referentes à população, custo do plasma fresco congelado e número de crises. Para a avaliação do impacto orçamentário da demanda interna, foi considerada uma população elegível com base em dados epidemiológicos, que variaram entre 2.968 e 3.041 pacientes ao longo de um período de 5 anos, com uma média de 5,3 crises anuais por paciente. No primeiro ano de implementação, sob uma abordagem conservadora com um *market share* de 50%, o impacto projetado foi de R\$ 63.509.218,13. Em contrapartida, no cenário agressivo com um *market share* de 75%, o impacto previsto foi de R\$ 96.333.216,40. Considerando um horizonte de 5 anos, o impacto acumulado foi estimado em R\$ 455.344.188,30 no cenário conservador e R\$ 554.657.066,40 no cenário agressivo. Na demanda externa, considerou-se a taxa de difusão na qual no primeiro ano 60% das crises são tratadas com icatibanto, numa população de 737 pacientes, com incrementos de 10% ao ano até o terceiro ano, e depois com incrementos de 5%, chegando a 90% (755 pacientes) no quinto ano. O impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 61.600.716. Foram encontradas recomendações de uso do medicamento no Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e Scottish Medicines Consortium (SMC). Para concluir, foi ressaltado que o uso

de plasma fresco congelado não é recomendado em cenários nos quais medicamentos mais recentes estão disponíveis e que a conveniência na administração do acetato de icatibanto, combinada com a importância de iniciar o tratamento de forma precoce e a restrição no acesso aos serviços hospitalares por parte da população, torna o acetato de icatibanto uma opção de tratamento eficaz e segura. Em seguida, foram expostas as análises referentes ao Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano intravenoso. Uma discrepância na composição das populações foi observada entre as demandas interna e externa. Enquanto na demanda interna foram considerados pacientes a partir de 2 anos de idade, a demanda externa incluiu pacientes com 6 anos ou mais. Na síntese de evidências, os estudos relatam menor tempo de resolução inicial e completa das crises, tanto em administração hospitalar quanto em terapia domiciliar. Foi observada melhora da qualidade de vida dos pacientes, no entanto sem diferenças estatísticas significativas. A terapia domiciliar demonstrou ser uma alternativa para a redução da necessidade de comparecimento à emergência e de admissão hospitalar, quando comparada à administração convencional por um profissional de saúde em ambiente hospitalar. Para essa alternativa, os pacientes sempre foram treinados em relação à reconstituição e preparo do medicamento, auto punção e administração intravenosa. A respeito de eventos adversos, o medicamento demonstrou segurança adequada independente do ambiente onde foi administrado. Desfechos como redução do tempo de internação em terapia intensiva e mortalidade não foram avaliados nos estudos disponíveis na literatura. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Os resultados obtidos na demanda externa reforçam a análise realizada pelo NATS, embora a confiança nas evidências tenha sido classificada como moderada. Na avaliação econômica, o custo da tecnologia proposto pela empresa detentora do registro do medicamento foi incorporado em ambas as análises, representando R\$ 1.908,67 por frasco contendo 500 UI. O uso domiciliar do medicamento também foi considerado, mas apenas para gestantes. A RCUI foi calculada em R\$ 9.625.501,47 por QALY. Tanto para o icatibanto quanto para o inibidor de C1 esterase, notou-se ausência ou pequena utilidade incremental. Justificou-se que o modelo foi construído com base em uma média de 5,35 crises por ano por paciente, em que os pacientes permanecem em estado de crise por apenas alguns dias ao longo do ano. Consequentemente, qualquer ganho em termos de utilidade é diluído ao longo do período de 1 ano, considerando que o paciente permanece a maior parte dos dias sem crises de AEH. Na demanda externa foi realizada uma análise por população tratada, evidenciando as seguintes RCUI: R\$ 32.267,31/crise tratada para a população total; R\$ 37.890,62/crise para a população adulta e R\$ 19.657,54/crise para a população pediátrica. Nessa avaliação não foi considerado que o frasco reconstituído não pode ser reaproveitado em outras aplicações. No que diz respeito ao impacto orçamentário da demanda interna, foi adotada a mesma população estabelecida nas

análises do icatibanto. Foi determinado um cenário de difusão lenta, iniciando em 50% no primeiro ano e alcançando 90% no quinto ano. Isso resultou em um impacto orçamentário projetado de R\$ 35.127.240,61 no primeiro ano e R\$ 253.800.662,74 ao longo de 5 anos. Na abordagem do demandante externo, a análise de impacto orçamentário concentrou-se exclusivamente na população com seis anos ou mais. A proporção de crises anuais (26,9 anual) por paciente foi muito maior que a considerada pelo NATS elaborador da demanda interna. Os pacientes foram especificados por idade e peso e as crises foram divididas em moderadas e graves e não por localização da crise. O market share adotado pela empresa (4% a cada ano) foi apontado como muito baixo, tendo em vista que a incorporação da tecnologia a tornaria a única opção de tratamento para todas as crises agudas de AEH. Para a população total, o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi de R\$ 266.135.188. Para a população pediátrica e adolescente o impacto incremental em 5 anos foi de R\$ 27.074.468 e da população adulta: R\$239.060.721. O Medical Services Advisory Committee (MSAC) recomendou a inclusão do concentrado de inibidor de C1 esterase na Lista Nacional de Produtos e Serviços para o tratamento de ataques agudos de AEH, mediante análise de eficácia, efetividade, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do inibidor em comparação ao medicamento icatibanto. Nas demais agências não foram identificadas avaliações ou recomendações de uso do medicamento no tratamento de AEH. Para finalizar, ressaltou-se que o uso de plasma fresco congelado não é recomendado em cenários nos quais medicamentos mais recentes estão disponíveis. Na sequência, foi apresentado o monitoramento de horizonte tecnológico para ambas as tecnologias. Foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento de AEH: Conestate alfa, um inibidor da serina protease de uso intravenoso, aprovado pela EMA e FDA; Sebetralstate, um inibidor de calicreína plasmática, e deucrictibanto, um antagonista do receptor de bradicinina B2. Esses últimos são de uso oral, estudados em ensaios de fase 2 e 3, em populações de 12 e 18 anos ou mais de idade, respectivamente, sem registro nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa. A apresentação da perspectiva do paciente que utilizou o acetato de icatibanto para tratar crises de AEH teve início. O paciente compartilhou que é residente em São Paulo e que não possui qualquer vínculo com a indústria farmacêutica. Ele mencionou que existem outros membros de sua família que também vivenciam essa condição, com um histórico de óbito relacionado a uma crise laríngea. O paciente relatou ter enfrentado diversas crises agudas ao longo de sua vida, sendo necessário recorrer à entubação em duas ocasiões. Na primeira vez, o paciente utilizou o plasma fresco congelado, descrevendo que a crise regrediu lentamente. Na segunda ocasião, fez uso do icatibanto e relatou melhora em poucas horas. O paciente destacou que a incorporação do medicamento traria uma sensação de segurança para os indivíduos afetados pela AEH. Ele também abordou a questão da falta de informação sobre o

tratamento da doença em alguns hospitais da rede pública. Durante a sessão, uma consultora técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) fez uma pergunta ao paciente, indagando se ele havia percebido melhora em sua qualidade de vida com o uso do medicamento. O paciente respondeu que sim, atribuindo essa melhora à sensação de segurança proporcionada pelo acesso a um tratamento eficaz. A representante da SECTICS no comitê de medicamentos da Conitec perguntou ao paciente sobre suas experiências com o plasma fresco congelado. O paciente mencionou ter utilizado essa alternativa terapêutica três vezes, relatando reações adversas em duas dessas ocasiões, manifestadas como manchas na pele. Ele também compartilhou a observação de que o processo de preparação do plasma fresco congelado costuma ser demorado. Um representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) indagou se paciente já havia experimentado sentir que estava tendo uma crise quando, na verdade, não estava. O paciente confirmou, explicando que quando começa a experimentar dificuldades ou dor em alguma parte do corpo, ele procura assistência médica. A representante dos NATS prosseguiu perguntando onde o paciente havia utilizado o icatibanto. O paciente mencionou que havia recebido o tratamento no Hospital de Clínicas de São Paulo. Quando questionado sobre qual tratamento havia proporcionado uma resolução mais rápida dos sintomas – icatibanto ou plasma fresco congelado –, o paciente respondeu que foi o icatibanto. Em seguida, uma paciente compartilhou a sua experiência com o Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano intravenoso para o tratamento de crises de AEH. A paciente mencionou ser residente no Rio de Janeiro e frisou não possuir qualquer vínculo com a indústria farmacêutica. A paciente relatou que tanto ela quanto membros de sua família paterna são portadores de AEH. Ela mencionou o óbito de uma tia devido a um edema de glote em 2007. Suas crises começaram aproximadamente aos 18 anos de idade e o diagnóstico de AEH foi confirmado em 2003, a partir do diagnóstico de uma tia. Inicialmente, a paciente começou a usar ácido épsilon-aminocapróico e, mais tarde, mudou para o ácido tranexâmico, para profilaxia das crises. Em 2008, ela iniciou o tratamento profilático com oxandrolona. Em 2018, a paciente teve uma gestação interrompida, o que foi apontado por ela como tendo uma possível relação com esse medicamento. Entre 2013 e 2015, ela conseguiu acesso ao icatibanto por meio de judicialização. Devido ao seu desejo de engravidar, a paciente teve recomendação médica de iniciar o tratamento com Inibidor de C1 esterase. A paciente também compartilhou sua experiência com o uso do plasma fresco congelado para o tratamento de crises abdominais, ressaltando a demora associada à preparação desse tratamento. Além disso, a paciente informou que faz uso do inibidor de C1 esterase em seu domicílio, sendo administrado por seu marido, que é profissional da área da saúde. Ela mencionou que a administração no ambiente hospitalar foi um pouco mais complexa, principalmente devido à demora e à falta de

informação por parte da equipe de saúde. Por fim, a paciente enfatizou a relevância do Inibidor de C1 esterase, especialmente para crianças e gestantes, ressaltando a importância de oferecer opções de tratamento adequadas para esses grupos. Uma consultora técnica do DGITS fez uma pergunta à paciente, indagando se ela havia percebido um impacto positivo no tempo de resolução das crises e na melhora dos sintomas ao usar o medicamento em questão, comparado a outros tratamentos. A paciente respondeu destacando que o plasma fresco congelado é o que leva mais tempo para resolver o quadro clínico. Além disso, ela afirmou que o Inibidor de C1 esterase resultou em uma redução mais rápida dos sintomas em comparação ao icatibanto. A paciente também expressou uma preferência pelo Inibidor de C1 esterase, especialmente em relação à redução da dor/conforto logo após a administração do medicamento. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou se houve alguma ocasião em que a paciente precisou buscar atendimento médico após usar o medicamento em seu domicílio. Ele também expressou a preocupação de que uma falsa sensação de segurança com o uso domiciliar desses medicamentos possa atrasar a busca por atendimento hospitalar, quando ele for necessário. A paciente relatou que mantém contato com sua médica durante as crises e que ela a orienta quanto ao tratamento a ser adotado. Ela reforçou novamente as dificuldades decorrentes da falta de conhecimento por parte das equipes de saúde sobre a doença, o que acaba impactando negativamente o atendimento dos pacientes com AEH. A representante dos NATS indagou à paciente sobre o local onde ela teve acesso ao tratamento com plasma fresco congelado. A paciente respondeu que foi em um hospital da rede privada e mencionou que, em uma ocasião, tentou, porém não conseguiu atendimento na rede pública. A representante dos NATS também perguntou à paciente se ela já enfrentou dificuldades ao administrar os medicamentos. A paciente informou que não teve dificuldades para administrar o acetato de icatibanto, mas que não consegue fazer a autoadministração do inibidor de C1 esterase intravenoso. Ela acrescentou que está ciente de outros pacientes que conseguem fazer a autoadministração do inibidor de C1 esterase intravenoso, a partir dos treinamentos que receberam. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou a paciente sobre como o número de doses dos medicamentos que ela recebeu por judicialização foi determinado e se ela utilizou todas essas doses. A paciente respondeu que o número de doses foi definido através de prescrição médica e que ela utilizou todas as doses recebidas. A representante do CNS também indagou a paciente se ela já teve dúvidas sobre se deveria ou não utilizar o medicamento. A paciente explicou que, no seu caso, ela aguarda a progressão dos sintomas para decidir se irá ou não usar o medicamento para tratar a crise aguda. Outra representante do CNS questionou a paciente se ela recebeu orientações sobre os cuidados, armazenamento, transporte e administração dos medicamentos. A paciente informou que recebeu instruções de

profissionais de saúde, da indústria farmacêutica e em encontros voltados para pacientes. Quando questionada se o uso do inibidor de C1 esterase foi recomendado como parte de um planejamento de uma gestação, a paciente informou que sim. Ela complementou discutindo sobre as implicações de uma gravidez para alguém com AEH, destacando que o inibidor de C1 esterase é o único medicamento que pode ser utilizado para gestantes, além do plasma fresco congelado. A paciente ressaltou os desafios que a falta desse medicamento trouxe para o seu planejamento de gestação. Em relação ao acesso aos medicamentos por meio de judicialização, a paciente relatou que esse processo foi demorado e mencionou a imprevisibilidade em relação ao recebimento das doses. Sobre o número de crises, ela informou que, mesmo em profilaxia, ainda enfrenta cerca de uma crise a cada três meses. Após a sessão de participação social, a especialista clínica em AEH iniciou sua apresentação. Ela começou destacando dados sobre a mortalidade de pacientes com AEH no Brasil, ressaltando que esses pacientes estão falecendo precocemente e em idade produtiva. Ela indicou que o tempo até o óbito desses pacientes reforça a necessidade de tratamento precoce. A especialista relatou que no estado do Espírito Santo, o último óbito por AEH ocorreu em 2011. Após esse evento, o icatibanto e o ácido tranexâmico passaram a ser disponibilizados. O icatibanto foi introduzido em alguns serviços de emergência, levando em consideração a distribuição geográfica de casos, e passou a ser disponibilizado para atendimentos odontológicos em um serviço odontológico de referência. Além disso, critérios para o uso domiciliar do icatibanto foram estabelecidos, considerando fatores como a distância dos serviços de saúde. Em 10 anos, o Espírito Santo registrou 137 diagnósticos de AEH. Destes pacientes, 81 procuraram atendimento de emergência para tratar crises, totalizando 822 episódios. A especialista enfatizou que a maioria dos casos de crise (95%) necessitou somente de uma dose de icatibanto para controlar os sintomas. Ela também compartilhou que aproximadamente metade dos pacientes atendidos no estado buscaram atendimento para tratamento de crises apenas uma vez por ano. Por fim, a especialista destacou que, ao longo desses 10 anos de implementação do programa de assistência ao AEH no estado do Espírito Santo, não houve relatos de casos de entubação ou morte devido a essa condição. A representante do CNS perguntou se é realizado aconselhamento genético para esses pacientes. A especialista respondeu que sim, no entanto, apontou que a adesão a esse aconselhamento genético é baixa. A representante do CNS também perguntou quais medidas são adotadas para orientar o uso racional dos medicamentos para o tratamento de crises. A especialista respondeu que a orientação é conduzida pelos serviços de saúde no Espírito Santo. Ela expressou que acredita que essa orientação é uma responsabilidade dos centros de referência, mesmo havendo uma colaboração entre os setores público e privado. O representante do Conass expressou sua preocupação quanto ao tamanho do efeito do

tratamento e questionou quantos pacientes precisam ser tratados para evitar uma morte por edema de glote. Tanto a especialista clínica quanto a colaboradora do NATS responderam que essa informação não está disponível na literatura. O representante do Conass sugeriu que os pacientes que realmente se beneficiariam do tratamento precoce seriam aqueles que morrem nas primeiras horas dos sintomas, enquanto os outros teriam tempo para chegar aos serviços de emergência. A especialista destacou a situação dos pacientes que experimentam crises abdominais graves e, devido à falta de tratamento, precisam ser submetidos a cirurgias. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) indagou a especialista sobre o seu conhecimento quanto à existência de experiências similares à do Espírito Santo no tratamento da AEH em outros estados. Ela também enfatizou a carência de geneticistas no país e, consequentemente, os desafios enfrentados no aconselhamento genético desses pacientes. A especialista clínica mencionou que não tem conhecimento de programas semelhantes ao do Espírito Santo, mas citou alguns serviços que têm se organizado para atender pacientes com AEH. Em resposta a uma representante do CNS, a especialista explicou que o número de consultas necessárias para o acompanhamento adequado de pacientes com AEH varia de acordo com a gravidade do quadro. Casos mais leves podem demandar consultas menos frequentes, com intervalos de até 6 meses, enquanto em geral são necessárias de 2 a 4 consultas por ano. O representante da SAES questionou sobre quantas doses de icatibanto os pacientes que fazem uso domiciliar do medicamento utilizam por ano. A especialista informou que cerca de 10 pacientes fazem uso domiciliar do medicamento, e que a quantidade de doses não deve ultrapassar 4 doses por ano. Sobre o vencimento do medicamento, ela explicou que o termo de dispensação orienta que o medicamento deve ser devolvido se não for utilizado até 3 meses antes do vencimento. A coordenadora da CGATS perguntou sobre os critérios para recomendar o uso do medicamento. A especialista esclareceu que todas as crises de face, pescoço, laringe e abdômen devem ser tratadas, enquanto as crises em extremidades só devem ser tratadas se forem incapacitantes. Ela também mencionou que crises laringeas são raras em crianças, mas que os pacientes e cuidadores são treinados para identificá-las. A especialista mencionou a recente existência de um registro multicêntrico de dados de pacientes com angioedema no Brasil. Em relação à disponibilidade das tecnologias, a representante da SECTICS questionou se ambas as tecnologias deveriam ser disponibilizadas. A especialista afirmou que sim, porque elas são complementares. Durante a discussão, 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. A representante do CNS ressaltou que a dificuldade de acesso ao plasma fresco congelado muitas vezes é resultado da organização da rede de saúde, uma vez que muitos hospitais não

possuem bancos de sangue. Ela sugeriu que essa dificuldade poderia justificar o acesso às tecnologias em avaliação em casos especiais. A representante do CNS enfatizou que essa explicação poderia ser esclarecida na consulta pública, o que melhoraria o debate em torno do assunto. A representante do Conasems sugeriu que a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados participe da reunião de retorno da consulta pública para fornecer esclarecimentos sobre a disponibilidade de plasma fresco congelado. Diante desses pontos discutidos, o comitê chegou à decisão de disponibilizar o relatório para consulta pública com uma recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ambas as tecnologias para o tratamento de crises de AEH. Com exceção da especialista clínica, que declarou potenciais conflitos de interesse devido à sua participação em atividades de ensino promovidas pelas indústrias detentoras dos registros dos medicamentos em avaliação, todos os outros participantes presentes afirmaram não ter conflitos de interesse relacionados ao tema

Recomendação preliminar: 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 as matérias fossem disponibilizadas em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1 esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alexandre Martins de Lima	SE/MS
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Débora Raymundo Melecchi	CNS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS

José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
José Eudes Barroso Vieira	SAPS/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS