

Ata da 21ª Reunião Extraordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos11 de dezembro de 2024

Membros do Comitê Presentes: AMB, ANVISA, CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES/MS, SAPS/MS, SE/MS, SECTICS/MS, SESAI/MS e SGTES/MS e SVSA/MS.

Ausentes: ANS e CFM.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

Apreciação da consulta pública do tema: cloridrato de ponatinibe para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento.

Título do Tema: Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

Tecnologia: Ponatinibe

Indicação: adultos com leucemia mieloide crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento.

Solicitação: incorporação

Demandante: Pint Pharma

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 133ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04/09/2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de novas evidências e o que o novo preço ofertado com desconto não resultou

em valores de custo-efetividade e impacto orçamentário que justificassem a mudança na recomendação feita em 2023.

ATA: Após a 136^a reunião, foi encaminhado ofício para empresa detentora do registro do medicamento e demandante do pedido de incorporação para que enviasse documento formalizando o desconto apresentado na reunião. Em atendimento à solicitação dos membros do comitê de medicamentos, a técnica da CGATS apresentou os dados atualizados da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO). A empresa propôs o desconto de 62% sobre o PMVG 18% para a apresentação de 15 mg e 50% para a apresentação de 45 mg. Com este preço, o custo anual do tratamento com comprimidos de 45 mg ficaria em R\$ 161.454,00, a razão de custo-efetividade incremental seria de R\$ 143.962,15 e o impacto orçamentário no cenário com difusão variando de 20% a 50%, seria de R\$ 2.294.154,38 no primeiro ano, totalizando R\$ 31.270.145,87 em cinco anos. Na sequência os membros do Comitê passaram a expor seus comentários. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) mencionou que se trata de uma situação em que os pacientes estão sem uma alternativa terapêutica específica, uma vez que se tornaram intolerantes ou resistentes a outros inibidores de tirosina quinase. Questionou a técnica quanto a um potencial compromisso por parte da empresa em relação à manutenção dos descontos apresentados, independentemente do cenário de compra centralizada. A técnica informou que no documento da empresa não consta este compromisso. O representante enfatizou a importância desta informação para manutenção da proposta, bem como para transparência e clareza frente o Tribunal de Contas da União, visto que este foi um apontamento registrado na última auditoria. A respeito desse tema, o suplente representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) solicitou que seja enfatizado no relatório final que a proposta de desconto se aplique para qualquer tipo de compra. Outros esclarecimentos sobre dose e cálculos do IO foram feitos para as representantes do CNS e dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Também houve ampla discussão sobre o *market-share* proposto. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) questionou se já houve algum manifesto público sobre a atualização da bula em relação à posologia, mencionada pela representante da empresa na reunião anterior, e se já consta em bulas de outras agências regulatórias. A técnica informou que não. O representante do Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) expôs sua opinião de que o medicamento parece trazer um benefício clínico, e que, com o desconto oferecido pela empresa a RCEI ficou um pouco acima do limiar preconizado, mas em comparação a outras tecnologias, parece agregar eficiência ao sistema. Com estes elementos, manifestou seu voto favorável à incorporação. Antes de prosseguir com a votação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) pediu para a técnica relembrar a todos a respeito das evidências clínicas previamente apresentadas e na sequência falou sobre a necessidade de um medicamento para a 3^a linha de tratamento da LMC, as limitações dos estudos, os melhores resultados da avaliação econômica e da AIO, e que apesar da dificuldade que a maioria dos membros do comitê estavam

manifestando para a decisão, votaria favoravelmente à incorporação. Houve a concordância de todos os demais membros.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11/12/2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 957/2024.

Apreciação inicial do ramucirumabe em monoterapia ou associado ao paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Título do tema: ramucirumabe em monoterapia ou associado ao paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Tecnologia: Ramucirumabe

Indicação: Tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaborador da Unidade de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS / HAOC e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: Inicialmente, o colaborador do Nats contextualizou sobre os novos casos de câncer gástricos no Brasil. Em seguida foi apresentada a pergunta de pesquisa, sendo ela: “O ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel é mais eficaz, efetivo e seguro do que a quimioterapia convencional, melhor cuidado de suporte ou placebo para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da junção gastroesofágica avançado ou metastático?”. Na síntese dos resultados os estudos foram divididos em dois blocos, o primeiro de comparação direta em que avaliaram ramucirumabe contra placebo, quimioterapia ou cuidado padrão, foram incluídos três ensaios clínicos randomizados e todos eles demonstraram resultados positivos no desfecho sobrevida livre de progressão. O segundo bloco, diz respeito as comparações indiretas obtidas por meta-análise e para apenas uma

delas foi alcançada uma maior eficácia do ramucirumabe. No que diz respeito a certeza da evidência para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, ela variou de muito baixa a alta. Sobre a avaliação econômica as medidas e efetividade adotadas foram Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV). Os resultados da avaliação econômica mostraram que para a maioria das interações ramucirumabe + paclitaxel foi associado a um maior custo e efetividade incremental. Além disso, observou-se um maior custo e efetividade incremental para o braço ramucirumabe monoterapia, perfazendo um RCEI de R\$ 2.151.775/AVAQ ganho e R\$ 1.567.349/AV ganho. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de R\$ 40 mil por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o ramucirumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto médio de R\$ 110 milhões por ano poderia ser gerado. No que tange às recomendações de outras agências de ATS, apenas a CDA-AMC (Canadá) recomenda a tecnologia. Na perspectiva do paciente, a representante titular, relatou que o tempo de vida foi um relato muito citado e muito importante para pacientes que convivem com a doença, além de destacar os relatos de efeitos colateraisNa sequência, por se tratar do terceiro item relacionado à mesma doença, não houve mais dúvidas por parte do plenário que necessitassem de esclarecimentos adicionais das especialistas, uma vez que todas as questões haviam sido devidamente abordadas durante as pautas anteriores. Assim, os membros seguiram para a deliberação. Foi ressaltado que a tecnologia em questão apresentou resultados clínicos para sobrevida global, sobrevida livre de progressão. Sobre as evidências, pontou-se os ganhos e em termos de aspectos econômicos o RCEI foi de R\$ 3.4 milhões/QALY. Quanto ao impacto orçamentário, os parâmetros apresentados para tecnologia foram considerados bastante elevados, o que tornou inviável trabalhar com uma recomendação preliminar favorável para essa tecnologia. Portanto os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec deliberaram que o tema fosse encaminhado à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ramucirumabe em monoterapia ou associado ao paclitaxel.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ramucirumabe em monoterapia ou associado ao paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Apreciação inicial do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha);

Título do tema: Trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha);

Tecnologia: Trastuzumabe;

Indicação: Esse medicamento é indicado para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1^a linha);

Solicitação: Incorporação;

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

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaborador da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: A reunião iniciou-se com o representante do UATS contextualizando sobre a condição clínica do câncer de gástrico, destacando a epidemiologia e características individuais da doença. Em seguida apresentou brevemente dados da tecnologia em avaliação e posteriormente, rapidamente detalhou o acrônimo PICOS. Seguidamente, apresentou os resultados, em que foram encontradas duas publicações de um estudo (multicêntrico de fase III, randomizado e aberto) e mostrou que a tecnologia em avaliação apresentou resultados da sobrevida global (SVG), sobrevida livre de progressão (SLP) e resposta geral melhores do que o grupo controle, enquanto que não houve diferença entre os resultados dos grupos em relação a eventos adversos, sendo eles náusea, neutropenia, vômitos e anorexia. Em seguida, a certeza das evidências foi apresentada e apresentou-se como alta, segundo classificação GRADE para os desfechos de SVG e SLP. Na sequência, foi apresentado a Avaliação Econômica do medicamento, em que as comparações feitas foram realizadas com o trastuzumabe combinado à quimioterapia (capecitabina ou fluoracila+cisplatina) ou quimioterapia isolada. Foi mostrado que a unidade da tecnologia custa R\$ 238,00, com custo anual de R\$ 12.597,00 por paciente (preço do Banco de Preço em Saúde - BPS), a relação de custo-efetividade incremental - RCEI/ano de vida ajustado pela qualidade – AVAC foi de R\$ 66.127,04 e a RCEI/AV de R\$ 45.643,67, tendo o custo do tratamento como a variável mais influente na RCEI examinado pela análise determinística e, na análise probabilística, os resultados corroboraram os das análises principais (maior custo e efetividade incremental e aproximadamente 98% das interações, havia uma RCEI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência). A Análise de Impacto Orçamentário foi o próximo item apresentado. Nele foram discutidos dois cenários, o cenário atual com a quimioterapia isolada e o cenário alternativo, com a quimioterapia associada ao trastuzumabe e para essa análise, foi considerado que o número elegível de pacientes, realizado por demanda aferida, era de 843 em 2024 e 900 em 2028, *market share* com crescimento anual de 10%, iniciando em 40% em 2024 e terminando com 80% em 2028, no ano 5 de análise. Foi mostrado que o custo incremental seria de R\$ 3.127.434,00 no primeiro ano e R\$ 28.755.065,00 no total acumulado de 5 anos. Em análise de cenário, visando a ampliação dos testes necessários para diagnósticos dos pacientes elegíveis (que possuem a proteína HER2), são eles imuno-histoquímica e caso o exame positive (resultado de 2 ou mais cruzes), será necessário a realização de outro teste, chamado de teste FISH. Dessa forma, no primeiro ano seriam

necessários R\$ 898.939,06 e o acumulado em cinco anos seria de R\$ 4.647.582,10. Por fim, foram apresentadas as recomendações de duas agências de avaliação de tecnologia em saúde internacionais, são elas a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, que recomendaram a incorporação da tecnologia aqui avaliada nos seus sistemas de saúde. A sessão seguinte foi do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), apresentada pela representante da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS) e foi mostrado que há uma tecnologia para a população proposta em estudo: margetuximabe (antagonista de HER2), que está em investigação em estudos de fase 2 e 3 (previsão de conclusão do estudo em 2025) e sem aprovação sanitária ou recomendação por agência de ATS. Posteriormente, foi apresentado a sessão da Perspectiva do Paciente, de chamada pública de número 75 de 2024 durante o período de 14 a 25 de novembro de 2024. Inicialmente a representante de uma organização sem fins lucrativos explanou sobre os aspectos clínicos e sociais do paciente tratado. Sobre o tratamento em específico, falou da necessidade dos testes para que os medicamentos sejam corretamente administrados, da comodidade da posologia, da aplicação em ambiente hospitalar e sobre eventos adversos. Além disso, citou sobre as recomendações internacionais. Em seguida, foi apresentado a sessão da Perspectiva do Especialista, que esclareceu sobre a prática clínica quanto ao manejo da doença frente às outras terapias disponíveis. Explanou sobre a doença, que comparado a outros tumores, possui sobrevida curta, que o tratamento traz diversos eventos adversos, que houve um ganho relativo da sobrevida com o tratamento de primeira linha proposto. Também esclareceu sobre o processo de diagnóstico do câncer. Também, a especialista da Associação Médica Brasileira esclareceu mais detalhadamente como que são os protocolos dos exames de diagnóstico para que ocorram os tratamentos, explicando também que há um acréscimo de sobrevida global para o paciente. Também foi explicada pelas especialistas que há de fato um grupo de pacientes que muito se beneficia com a tecnologia, aqueles que superexpressam a HER2. Foi explanado que a incorporação já deveria ter sido realizada, visto que na saúde suplementar o tratamento já é corriqueiro. Foi perguntado sobre medidas de saúde pública a serem realizadas para que os pacientes fossem melhor atendidos, e foi reforçado sobre medidas de prevenção para evitar progressão da doença, tais como a realização de endoscopia até mesmo como triagem (como ocorre nos países orientais), educação populacional, educação dos profissionais de saúde, etc. Por fim, o Plenário discutiu sobre o impacto orçamentário, se nele havia consideração dos testes diagnóstico necessários e foi esclarecido de fato, tal análise havia sido feita. Foi perguntado se houve consideração do subgrupo com superexpressão de HER2 para os cálculos ainda de impacto orçamentário, que não foi realizado, porém, havia sido avaliada toda a população que expressa HER2. Por fim, foi discutido sobre a incorporação para uma população mais restrita em pacientes com superexpressão de HER2, visto a qualidade de evidências científicas.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável para a incorporação do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica, avançado ou metastático, HER2+ superexpresso e não tratados anteriormente (1ª linha).

Apreciação inicial do nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

Tecnologia: Nivolumabe

Indicação: Tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

Solicitação: Ampliação de uso

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

Apresentação: Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: Iniciou-se a apresentação do tema pela explanação de técnico do Haoc que falou sobre o medicamento nivolumabe dizendo se tratar de um anti-PD1, cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio de mecanismos de evasão tumoral, majoritariamente do sistema imunológico. Disse se tratar de uma ampliação de uso dado que o medicamento já fora incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de melanoma avançado. Explicou que esse pleito faz parte do processo de atualização da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Adenocarcinoma de Estômago, na tentativa de posicionar esse medicamento em primeira linha de tratamento no cenário avançado ou metastático, em indivíduos cujos tumores expressam os marcadores PD1 em concentrações maiores ($CPS \geq 5$) e não expressam outro marcador tumoral denominado HER2. Falou que as evidências clínicas foram extraídas de um estudo clínico de fase 3. Disse que o tratamento com nivolumabe em associação à quimioterapia em relação à quimioterapia foi associado a um ganho absoluto de sobrevida global de 3 meses, com uma diminuição relativa no risco de morte de 30%. Falou em seguida que esse esquema de tratamento com nivolumabe foi associado a um aumento absoluto de cerca de 2 meses na sobrevida livre de progressão, com uma diminuição relativa de 30% no risco de progressão ou morte. Explicou que o esquema com nivolumabe foi associado a uma maior taxa de resposta objetiva, causou mais eventos adversos de graus 3 e 4 e não foi associado a um aumento clinicamente significativo na qualidade de vida em relação à quimioterapia isolada. Disse que a certeza da evidência foi classificada como alta. Passou a falar sobre o estudo econômico de custo-efetividade, dizendo que em relação à quimioterapia se obteve uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1,5 milhão por ano de vida ajustado pela qualidade e de R\$ 948 mil por ano de via ganho. Disse que foi estimado impacto orçamentário com base em demanda aferida incluindo pacientes com expressão de PD-1 com $CPS \geq 5$ e HER2 negativo. Disse que a estimativa foi que seriam atendidos cerca de 2500 pacientes por ano nos próximos cinco anos e que a depender da taxa estimada de difusão no SUS, seriam gastos entre 70 e 140 milhões no primeiro ano

e entre 1,1 bilhões e 2,3 bilhões em cinco anos. Por fim disse que calculou uma estimativa de possíveis gastos futuros em função do aumento do número de testes diagnósticos para detecção de PD-1. Na sequência foi apresentada a perspectiva do paciente por representante de paciente que destacou que os efeitos colaterais resultantes do tratamento com nivolumabe em associação à quimioterapia seriam manejáveis e que a possibilidade de aumento de sobrevida global seria o aspecto mais valorado pelo paciente. Na sequência representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) perguntou a uma médica especialista sobre a rotina diagnóstica do paciente com câncer de estômago avançado ou metastático elegível para tratamento em primeira linha. Perguntou quais seriam as mutações e em qual ordem seriam pesquisadas. A médica especialista disse que as mutações, tanto a PD-1 quanto a HER2 seriam pesquisadas de forma simultânea e que os especialistas também pedem a pesquisa de integridade de proteínas de reparo de DNA. Complementou que pacientes com problemas no reparo de DNA que apresentam instabilidade de microssatélites seriam o grupo que auferiria maior benefício pelo uso do nivolumabe, inclusive em associação ao trastuzumabe. Disse que para esse pequeno grupo a sobrevida poderia alcançar até 38 meses. Em seguida representante da SECTICS afirmou que os resultados econômicos apresentados se constituiriam como uma inviabilidade à emissão de uma recomendação preliminar favorável dada a probabilidade de aumento da ineficiência e iniquidade do SUS. Sem mais, em pergunta aos outros membros do Comitê de Medicamentos sobre a emissão de recomendação preliminar desfavorável à incorporação, houve concordância da unanimidade.

Recomendação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do nivolumabe em associação à quimioterapia para tratamento de câncer de estômago ou da junção gastresofágica avançado ou metastático em primeira linha de tratamento em função da razão de custo-efetividade incremental desfavorável e da alta estimativa de impacto orçamentário.

NOME	INSTITUIÇÃO
Bahiyyeh Ahmadpour	SESAI/MS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
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
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS