

## Ata da 21ª Reunião Extraordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

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

**Ausentes:** ANS, ANVISA, CFM, CONASEMS e SE/MS

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

16 de dezembro de 2024

**Apreciação do retorno de Consulta Pública do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato).**

**Tecnologia:** citrato de tofacitinibe

**Indicação:** tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Pfizer

**Apresentação:** consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** Durante a 22ª reunião extraordinária de Medicamentos da Conitec realizada no dia 16 de dezembro de 2024 o Comitê de Medicamentos teve início com a apresentação da empresa produtora da tecnologia que apresentou os pontos principais contidos no dossiê origina e reforçou algumas mudanças em valores após a submissão. Posteriormente foi a vez do técnico da coordenação geral de avaliação de tecnologias em saúde -CGATS, apresentar o retorno da consulta pública. Ao todo foram recebidas 37 contribuições no total, sendo que 37 (100%) expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada no SUS e 03 (20,7%) apresentaram contribuições para a gestão e 01 (16,4%) apresentou contribuição para estudos econômicos, especificamente a indústria. De maneira geral haviam interessados no tema (8,1%); profissionais de saúde (68%); Mulher cisgênero (57%), raça/cor branca (81%), residentes na região sudeste (59%) e na faixa etária de 40 a 59 anos (43%). Também houveram documentos das associações de reumatologia e de secretarias estaduais, todos reforçando a facilidade na administração do tofacitinibe por ser via oral. Entre as opiniões, três pontos positivos receberam destaque, entre eles, a boa resposta terapêutica e pouco efeito colateral (paciente), a melhora da dor e qualidade de vida e a rápida melhora, prevenção de progressão radiográfica, e controle de sintomas. Entre os pontos negativos,

destaca-se a ocorrência eventual de herpes zoster (relatado 4 vezes), o aumento do risco infeccioso semelhante as outras medicações imunossupressoras e o uso limitado na população idosa e na população com fatores de risco cardiovasculares pelo maior risco de eventos trombóticos. Assim foram relatados os dados presentes no documento do fabricante submetido em especial para a consulta pública, onde a empresa destacou que refez alguns cálculos com atualização de valores dos comparadores e com mudanças no market share, gerando um impacto de economia de recursos na casa dos 5.6 milhões. Inferiu ainda sobre a economia de recursos com eventual economia para o SUS devido a administração oral vis-à-vis a endovenosa com um custo total por ano que pode variar de, aproximadamente, R\$ 16,3 milhões a R\$ 25,5 milhões para o SUS. A empresa também explicou que com a publicação da Portaria GM/MS nº 4.472, de 20 de junho de 2024 (25), para dispor sobre o Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e, diante do entendimento do Ministério da Saúde, por meio da parceria com a Pfizer e Nortec Química S.A., Farmanguinhos submeteu, para apreciação da Comissão Técnica de Avaliação (CTA), em 30 de setembro de 2024, um projeto de transferência tecnológica do tipo PDP do medicamento, sendo que tal projeto se encontra em fase de avaliação pelo CTA e demais instâncias decisórias no âmbito da Política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS). Após a apresentação do técnico, dois especialistas puderam sanar dúvidas clínicas, sendo um dos especialistas o representante da Associação Médica Brasileira-AMB. Após o representante da Secretaria de atenção especializada da saúde-SAES expressou dúvidas entre elas sobre o PDP. Houveram questionamentos da representante dos Núcleos de Avaliações de tecnologias de Saúde-NATS. A representante do Conselho nacional de saúde -CNS expressou a necessidade de uma discussão ampliada com o olhar social e a necessidade não atendida após a falha, sequencialmente o representante do Conselho nacional de secretários de saúde-CONASS expressou a opinião que o olhar da gestão deve ser amplo e que fatores econômicos não deveriam ser o único parâmetro e remete para o entendimento da melhora de qualidade pelo uso oral. A representante dos NATS volta a abordar as relações sobre modelos de evidência e a necessidade de minimizar incertezas. Outro representante do CONASS discute sobre o modelo de custo-minimização. Assim a diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) fez uma breve retrospectiva e resumo de tudo que foi discutido, falando sobre as certezas e incertezas, reforçando que um cenário com estudos de custo-efetividade e fronteiras de eficiência teriam auxiliado o processo de decisão. Ainda os membros discutiram a possibilidade de ampliação ou restrição de uso por meio de protocolos. Após ampla discussão e abertura para votação, 5 membros votaram pela não incorporação e 4 votaram pela incorporação.

**Recomendação Final:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 22ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 16 de dezembro de 2024, deliberaram por maioria recomendar a não incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato). O relatório 961, recebeu o registro de deliberação Nº958/2024.

**Apreciação das contribuições de consulta pública de benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.**

**Título do tema:** Apreciação das contribuições de consulta pública de benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

**Tecnologia:** benralizumabe.

**Indicação:** benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

**Solicitação:** incorporação

**Demandante:** AstraZeneca

**Apresentação:** NATS da Universidade Federal do Paraná

**ATA:** A reunião começou com uma apresentação de representantes da AstraZeneca. Eles destacaram o impacto significativo da asma no Brasil, observando que cerca de 20 milhões de pessoas são afetadas, com altas taxas de hospitalização e mortalidade. São apresentadas evidências sobre o ônus econômico da asma grave, que responde por uma grande parcela dos custos de saúde. Apresentam que a eficácia do benralizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à interleucina-5, é apoiada por estudos clínicos que mostram redução de exacerbações, hospitalizações e uso de corticosteroides, juntamente com melhorias na função pulmonar. Os apresentadores enfatizam que este tratamento é recomendado por importantes sociedades médicas para o tratamento da asma grave. A revisão sistemática comparando benralizumabe e mepolizumabe para o tratamento de asma grave não controlada em pacientes com contagens de eosinófilos acima de 300 células por microlitro foi apresentada. A revisão indicou que ambos os medicamentos apresentaram benefícios clínicos em relação ao placebo, embora nenhum deles tivesse estudos específicos para pacientes com mais de 18 anos com a contagem de eosinófilos especificada. Embora as tendências sugerissem que o benralizumabe pudesse ser superior em alguns aspectos, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Uma análise de custo-minimização ao longo de cinco anos indicou economias significativas com o benralizumabe, com economia potencial de até R\$ 30 milhões para o sistema de saúde. Os representantes pontuaram que várias agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde fizeram recomendações favoráveis à inclusão do benralizumabe, destacando sua eficácia, segurança e uma redução na frequência de administração em comparação ao mepolizumabe, promovendo assim a concorrência no mercado farmacêutico. Um representante da AstraZeneca fornece argumentos e esclarecimentos sobre a eficácia e o formato de aquisição do tratamento proposto, benralizumabe, em comparação com mepolizumabe e omalizumabe. Os pontos-chave incluem o preço proposto ser independente dos métodos de aquisição e a confirmação dos benefícios do benralizumabe para adultos que lutam contra asma eosinofílica. Posterior a apresentação do demandante, iniciou-se a apresentação das contribuições da Consulta Pública. Foram recebidas 278 contribuições, com a maioria apoiando a incorporação do benralizumabe no sistema de saúde, enfatizando a necessidade de mais opções terapêuticas e melhorando a qualidade de vida de pacientes com asma grave. Em relação a eficácia e segurança do benralizumabe no tratamento da asma grave, foi destacado seus benefícios significativos na redução de exacerbações, visitas de emergência e hospitalizações, ao mesmo tempo em que melhora os sintomas, a qualidade de vida e a função pulmonar. A conveniência da dosagem deste tratamento é enfatizada, com uma administração subcutânea fácil a cada oito semanas após as doses iniciais. Contribuições de várias organizações, incluindo a Associação Brasileira dos Asmáticos e instituições da sociedade de diferentes estados, indicaram apoio à incorporação do benralizumabe, observando seus benefícios clínicos e vantagens econômicas para o sistema de saúde público do Brasil. Embora haja efeitos adversos menores contribuindo para preocupações quanto ao acesso e custo, a maioria das contribuições ressalta o potencial do medicamento na redução de custos de saúde devido à diminuição de exacerbações e hospitalizações. Vantagens econômicas do benralizumabe em comparação ao mepolizumabe também foram abordadas, enfatizando a redução nos custos do tratamento e a praticidade de seu regime de dosagem, o que poderia melhorar o acesso para pacientes com asma grave. O demandante, na consulta pública apresentou análises de custo-minimização que apoiaram os benefícios econômicos do benralizumabe em relação aos tratamentos disponíveis no SUS. Posteriormente a discussão girou em torno da recomendação para incorporar o benralizumabe como uma opção de tratamento para pacientes com asma eosinofílica grave, enfatizando seu mecanismo de ação distinto em comparação ao mepolizumabe. Foi destacado a importância de ter tratamentos alternativos para pacientes que são respondedores parciais, pois esses indivíduos ainda apresentam sintomas significativos de asma e custos de saúde, apesar de alguma melhora. Os benefícios do benralizumabe incluem redução mais rápida da eosinofilia, melhor qualidade de vida do paciente e melhor adesão ao tratamento devido à dosagem menos frequente. Além disso, as preocupações com os efeitos colaterais dos tratamentos existentes, como anafilaxia do mepolizumabe, ressaltam a necessidade de mais alternativas.

**Recomendação final:** os membros do Plenário, presentes na 22ª Reunião Extraordinária Conitec, realizada no dia 16 de dezembro de 2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade a recomendação desfavorável à incorporação ao SUS do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 95/2024.

**Apreciação da consulta pública do dupilumabe e omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

**Título do tema:** dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a  $\beta_2$  agonista de longa duração e reavaliação do omalizumabe para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

**Tecnologia:** dupilumabe e omalizumabe

**Indicação:** O dupilumabe é indicado para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a  $\beta_2$  agonista de longa duração e reavaliação enquanto o omalizumabe foi reavaliado para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA)

**Solicitação:** Incorporação e reavaliação;

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (Incorporação do dupilumabe) e Secretaria-Executiva da Conitec (reavaliação do omalizumabe).

**Apreciação inicial do tema:** Apresentado por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do departamento de farmácia da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFRP)

**ATA:** A reunião iniciou com apresentação da empresa demandante, no qual foi apresentado a proposta para dupilumabe, enfatizando os critérios de elegibilidade do paciente e observando que atualmente há uma população significativa (aproximadamente 17%) de pacientes não cobertos pelo omalizumabe, particularmente aqueles que excedem certos níveis de peso e IgE. O dupilumabe é descrito como um anticorpo humanizado que tem como alvo as principais citocinas envolvidas na inflamação do Tipo 2, que abrange tanto a inflamação eosinofílica quanto a alérgica. A discussão se concentra nos mecanismos e resultados clínicos de dois anticorpos monoclonais, omalizumabe e dupilumabe, no tratamento da asma relacionada à alergia. A representante da empresa demandante destaca como o omalizumabe possui como alvo específico a imunoglobulina E (IgE), enquanto o dupilumabe atua na interleucina-4 (IL-4) e na interleucina-13 (IL-13), proporcionando um efeito anti-inflamatório mais amplo. A eficácia do dupilumabe é ressaltada por resultados clínicos significativos, como uma redução de 71% na produção de IgE e uma diminuição de 70% nas exacerbações, juntamente com a melhora da função pulmonar. Uma meta-análise conduzida pela empresa demandante indica uma redução de 32% nas taxas de exacerbação para o dupilumabe em comparação ao omalizumabe na comparação indireta, embora essa descoberta seja contrastada com os resultados da Conitec e outras meta-análises publicadas. A representante observa discrepâncias, possivelmente devido a diferentes desenhos de estudo e características dos participantes, pois ainda há preocupações quanto à otimização da terapia do paciente antes de iniciar o tratamento. No geral, dados de mundo real dão suporte à eficácia superior do dupilumabe na redução da exacerbação da asma e do uso de corticosteroides em comparação ao omalizumabe. Em momento oportuno, outro representante da empresa demandante discutiu a estratégia de preços da empresa para o medicamento dupilumabe. Ele destaca que a empresa demandante enviou várias propostas de preços ao longo do processo, com o último preço definido em R\$ 4.534 por caixa, refletindo uma redução de 30% em relação ao preço inicial. O representante enfatiza que o dupilumabe fornecerá acesso ao tratamento crítico para todos os pacientes que sofrem de asma grave com fenótipos alérgicos T2, aumentando assim a equidade no sistema de saúde, e ele garante que todas as análises. Ao ser questionado pela representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS), o representante relatou que a dedução de R\$ 85 milhões se refere a redução do impacto orçamentário incorridos também com a recente incorporação do dupilumabe para dermatite atópica (visto que a nova proposta de preço também irá contemplar essa população). Em seguida, os principais representantes da empresa produtora do omalizumabe, apresentaram as contribuições da empresa relacionadas à

consulta pública n.º 87/2024, com foco na nova proposta comercial para garantir o acesso ao omalizumabe para pacientes com asma alérgica grave no SUS (Sistema Único de Saúde). A empresa se manifestou favorável a incorporação do dupilumabe e desfavorável a exclusão do omalizumabe, enfatizando que, em caso de exclusão do omalizumabe, o sistema de saúde pode deixar muitos pacientes sem tratamento adequado. Além disso, os representantes enfatizam a necessidade de consideração especial de grupos de pacientes vulneráveis que não seriam contemplados pelo dupilumabe como, mulheres grávidas, lactantes, e a falta de evidências que sustentem a troca de um tratamento imunobiológico para outro se o paciente estiver respondendo adequadamente. Outra representante da empresa demandante apresenta uma análise financeira detalhada com a nova proposta de preço (com desconto de 70% em relação ao PMVG 18%), além do novo impacto orçamentário que, com a nova proposta de preço apresentaria implicações significativas com a substituição do omalizumabe pelo dupilumabe, totalizando mais de 600 milhões de reais em cinco anos. Por fim, a representante da empresa demandante destacou os riscos de deixar os pacientes sem opções de tratamento adequadas, em caso de exclusão do omalizumabe. Ao serem questionados pela representante da SECTICS acerca da nova proposta de preço para o omalizumabe a empresa reforçou a proposta de R\$ 674 para a apresentação de 150 mg (referente a manutenção do valor proposto em 2019 que custava R\$ 500 ajustado pela inflação). Foi reconhecida a necessidade de duas apresentações, 150 mg e 75 mg, devido às mudanças nas formas de administração dos medicamentos. A conversa incluiu os desafios enfrentados pelos estados na aquisição desses medicamentos aos preços propostos, levando a uma recomendação preliminar de exclusão do omalizumabe em favor de novas alternativas terapêuticas como o dupilumabe. O compromisso com a manutenção dos níveis de precificação e desconto foi reiterado independente do modelo de pontuação e compra pelo Estado. Em seguida a representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR), iniciou a apresentação relembrando a pergunta de pesquisa e reforçando que, por não haver estudos clínicos com comparação direta, o NATS-UFPR avaliou os principais desfechos clínicos por meio de comparação indireta. Durante a consulta pública de nº87/2024 foram recebidas 1159 contribuições, dos quais 95,2% das contribuições declararam ser a favor da incorporação do dupilumabe, e cerca de 229 (18%) relataram ser contra a exclusão do dupilumabe inúmeras contribuições. Dentre as contribuições mais recorrentes enviadas por profissionais de saúde, empresas e organização de sociedade civil foi destacado a importância de ter múltiplas opções de tratamento para controlar a asma de forma eficaz, ilustrando a importâncias entre a incorporação de novas terapias e a manutenção das existentes para pacientes atuais. Em seguida, foram discutidos os aspectos relacionados a experiências com dois medicamentos, dupilumabe e omalizumabe, em relação à sua eficácia e segurança no tratamento da asma. Das contribuições enviadas, os aspectos positivos dos medicamentos incluíram melhor qualidade de vida e controle dos sintomas, enquanto os pontos negativos destacaram efeitos adversos como conjuntivite e cefaleias, juntamente com preocupações sobre acesso e altos custos. Diversas organizações da sociedade civil apoiaram o dupilumabe, enfatizando sua flexibilidade no tratamento de pacientes que não atendem aos critérios rigorosos para o omalizumabe. Adicionalmente, empresas e profissionais de saúde forneceram visões divergentes da recomendação preliminar sobre a exclusão do omalizumabe, com alguns defendendo seu uso contínuo com base na segurança e eficácia estabelecidas em comparação ao dupilumabe, enfatizando a necessidade de garantir que os pacientes permaneçam adequadamente tratados em meio a mudanças nas políticas de medicamentos. Além disso, são discutidos alguns pontos em torno da segurança e das implicações do uso de imunobiológicos como omalizumabe e dupilumabe durante a gravidez e a lactação. Os dados indicam que o omalizumabe é considerado seguro durante esses períodos, sem riscos aumentados de natimorto, malformações fetais ou teratogenicidade relatados em mulheres que usam o medicamento. Da mesma forma, o dupilumabe não demonstrou riscos substanciais em mulheres grávidas, com painéis de especialistas sugerindo que não há grandes preocupações quanto a defeitos congênitos ou complicações materno-fetais. Em outro momento, outra representante do NATS-UFPR apresentou as contribuições referentes as avaliações econômicas nos quais a empresa demandante do omalizumabe citou que o quantitativo de frascos utilizados na análise deveria ser de 2,8 frascos referente a mediana dos dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), entretanto a representante reforçou que a média de 3,4 frascos por indivíduos foram validados pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). No que se refere a proposta de preço, foi reforçado o desconto disponibilizado pela Sanofi com a caixa custando cerca de R\$ 4.534,41. Também foi apresentado o novo desconto para o omalizumabe pela empresa Novartis, no qual foi ratificado o preço proposto em 2019 atualizado pela inflação com a solução injetável em seringa pré-preenchida de 150 mg/mL sendo vendida por R\$ 674,00/unidade

e a solução injetável em seringa pré-preenchida de 75 mg/mL sendo vendida por R\$ 337,00/unidade, além disso, foi destacado a exigência da empresa de ser informada com três meses de antecedência e sobre o modelo de financiamento escolhido (1A ou 1B) para facilitar os ajustes necessários com o registro de preços em várias entidades federais. A análise econômica apresentada reflete potenciais economias e diferenças de custo ao longo de um período de 5 anos, mostrando uma redução significativa de custos em favor para o omalizumabe. Vários cenários são avaliados, revelando que a incorporação do dupilumabe pode levar ao aumento de custos. Além disso, a maioria das contribuições recebidas apoia a incorporação do dupilumabe no SUS, ao mesmo tempo em que expressa preocupações sobre a exclusão do omalizumabe e enfatiza a necessidade de mais opções de tratamento para pacientes com asma grave. Ao ser questionada pelo representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) a especialista abordou questões sobre as restrições no uso do omalizumabe devido ao peso e aos níveis de imunoglobulina, o que pode limitar o acesso para alguns pacientes. A especialista médica convidada reforçou a falta de evidências clínicas para a troca de medicamento entre pacientes que utilizam omalizumabe para dupilumabe sem indicações clínicas claras. Após ser questionada a especialista médica da Associação Médica Brasileira (AMB) sugeriu o uso do omalizumabe e dupilumabe no tratamento de asma alérgica grave, com foco especial no peso do paciente como fator limitante para elegibilidade ao omalizumabe. Uma porcentagem significativa de pacientes, segundo a especialista da AMB, estimada em cerca de 35%, pode não receber tratamento adequado com omalizumabe devido a vários fatores, como obesidade ou falta de resposta. A especialista destaca os desafios no acesso ao dupilumabe, especialmente no sistema público de saúde do Brasil (SUS), onde os pacientes frequentemente recorrem a ações judiciais para obtê-lo. Há um apelo por um melhor planejamento em relação à alocação de fundos para esses tratamentos biológicos e um reconhecimento de que a adoção inicial pode ser cautelosa, começando com 10% dos pacientes, mas potencialmente aumentando à medida que mais dados e experiência são coletados. A discussão enfatiza a importância de adaptar os tratamentos às necessidades do paciente, particularmente em casos de asma grave. A especialista médica convidada contribuiu relatando o uso de omalizumabe em pacientes pediátricos, particularmente para asma grave, que é muito menos prevalente em crianças em comparação a adultos, enfatizado a excelente resposta de crianças ao omalizumabe, observando sua importância dada a menor probabilidade de utilização de tratamentos anti-IL5 nesta população, predominantemente caracterizada por fenótipos alérgicos. A especialista da SECTICS encaminha a discussão relembrando os desafios em torno do preço e recomendação do omalizumabe, com um compromisso da empresa farmacêutica de trazer o preço de volta aos níveis propostos anteriormente no ano de 2019. Para a recomendação final, a representante da SECTICS relembra da possibilidade de manutenção ou exclusão do Omalizumabe, visto a nova proposta de preço enviada pela empresa, além de chamar atenção do comitê para a população atualmente desassistida pelo Omalizumabe que seria beneficiada com uma possível incorporação do dupilumabe. O representante da Conselho Nacional de Saúde (CNS) enfatizou a importância de manter o omalizumabe ao mesmo tempo em que considera a incorporação do dupilumabe. O representante da AMB reforça a proposta anterior, destacando que a competição beneficia o sistema de saúde. Ao ser questionada pelo representante da SAES acerca dos cenários dos impactos orçamentários, a representante do NATS-UFPR fornece estimativas que indicam potenciais economias de custos com a manutenção do omalizumabe. Surgem questões sobre a adequação de relegar certos medicamentos a uma linha secundária de tratamento, especialmente em relação ao seu uso direcionado para populações específicas de pacientes, reforçando a necessidade de atender às necessidades de todos os pacientes de forma eficiente. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) sugere utilizar como segunda opção ao invés de segunda linha visto que este se refere a falha de um medicamento na primeira linha. Os participantes expressam concordância de que ambos os medicamentos podem coexistir no protocolo de tratamento, com o dupilumabe potencialmente servindo como uma alternativa onde o omalizumabe é ineficaz. O diálogo destaca a necessidade de estabelecer critérios claros para linhas de tratamento, ao mesmo tempo em que considera as implicações econômicas do custo de cada medicamento. Há um reconhecimento da importância de definir as condições sob as quais cada medicamento deve ser empregado, garantindo que o dupilumabe não seja visto meramente como uma opção de reserva, mas sim como uma terapia de primeira linha viável em circunstâncias específicas. Além disso, os participantes compartilham preocupações sobre a adesão às indicações iniciais feitas pelo fabricante e sugerem cautelosamente fazer distinções dentro das opções de tratamento propostas. Adicionalmente, preocupações são levantadas sobre as implicações de designar certos medicamentos como preferenciais ou obrigatórios, especialmente quando os pacientes podem não atender a critérios específicos para seu uso. Os participantes expressam a dificuldade em estabelecer diretrizes

claras para farmácias em relação à dispensação de medicamentos, pois essas diretrizes podem não ser explicitamente definidas em documentos de protocolo. Há também um debate sobre o contexto histórico da categorização do tratamento, com referências a experiências anteriores em que os medicamentos foram usados em uma capacidade de segunda linha com base em parâmetros econômicos em vez de clínicos. No geral, a seção destaca a necessidade de consideração cuidadosa de como os medicamentos são recomendados e as possíveis consequências de não aderir às diretrizes. O representante do CONASS discute a compreensão e as implicações da definição de medicamentos como tratamentos de primeira ou segunda linha na prática clínica. Foi sugerido reconsiderar o uso desses termos para evitar confusão, defendendo uma linguagem mais precisa que se alinhe aos protocolos clínicos (PCDT). A representante do CNS enfatiza que os médicos geralmente seguem esses protocolos sem complicações, fazendo julgamentos com base nos critérios descritos no PCDT. Eles propõem que, embora seja crucial manter a clareza nas linhas de tratamento, a flexibilidade deve ser permitida para circunstâncias específicas do paciente, garantindo que os médicos possam justificar suas decisões dentro da estrutura das diretrizes estabelecidas. Adicionalmente, foi relatado que o objetivo geral é simplificar os processos de documentação e manter a adesão ao PCDT, respeitando as realidades da prática clínica. Foi levantada preocupação de restringir o uso do dupilumabe a subgrupos, visto que a solicitação enviada pela empresa fabricante do dupilumabe leva em consideração uma população mais ampla, além disso, foi levantada preocupações visto que as análises clínicas e econômicas não foram separadas por subgrupos. O representante da CNS reforçou a necessidade de agilizar os processos burocráticos dentro do comitê que avalia medicamentos, expressando preocupações sobre procedimentos desnecessariamente complicados. Há também um foco em garantir que as decisões sejam baseadas em dados sólidos, particularmente em relação a populações específicas de pacientes e suas respostas aos tratamentos. A necessidade de clareza sobre o impacto orçamentário e uma compreensão clara das implicações das comparações de tratamento são destacadas como considerações cruciais em suas discussões. Foi levantado preocupações pela representante da SECTICS um subconjunto de pacientes, aproximadamente 17%, não são elegíveis para o omalizumabe, e outros 18% não respondem a ele. A representante do NATS reforçou que dentro da análise do impacto orçamentário apresentado, todas as populações estariam inclusas. Há uma preocupação sobre as implicações de categorizar a nova opção como uma "segunda linha", o que poderia sugerir uma hierarquia restritiva para uso. Os participantes reconhecem que, embora os fatores econômicos sejam cruciais, eles concordam que as diretrizes nacionais (PCDT) devem enfatizar os critérios clínicos em vez das restrições econômicas.

**Recomendação final:** os membros do Plenário, presentes na 22ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 16 de dezembro de 2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade recomendar: i) A incorporação do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a  $\beta_2$  agonista de longa duração, com conforme PCDT do Ministério da Saúde; ii) A manutenção do omalizumabe para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a  $\beta_2$  agonista de longa duração. Assinou-se o registro de deliberação nº 960/2024.

## Vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II

**Tecnologia:** Vutrisirana sódica

**Indicação:** Incorporação

**Demandante:** Alnylam Farmacêutica do Brasil

**ATA:** A pauta foi iniciada com a apresentação da empresa sobre os pontos críticos apresentados na análise crítica realizada no relatório inicial, e começou justificando o uso de placebo externo do estudo APOLLO dentro do estudo HELIOS, e que o motivo principal é que no momento do desenvolvimento do estudo HELIOS haviam diversas tecnologias que mostravam benefício sobre o grupo placebo e que então impossibilitou o uso de um

grupo controlado por placebo, do ponto de vista ético, de ser uma doença rara e das recomendações, deste tipo de desenho, por agências regulatórias. Também foi mostrado que a farmacodinâmica entre os dois braços ativos era similar, além dos desfechos clínicos que também foram semelhantes. Na sequência, foi mostrado dados para melhor entendimento da incerteza da magnitude do efeito, dados as limitações do estudo e do largo intervalo de confiança dos resultados, mostrando as análises de subgrupos que foram realizadas e as análises de propensão que foram realizadas post-hoc. Seguiu mostrando alguns benefícios relacionados a tecnologia como a apresentação da tecnologia que é por aplicação subcutânea e o armazenamento em temperaturas ambiente até 30°C. Na sequência foi considerado as estimativas da população elegível a tecnologia, e que poderia ter um impacto orçamentário bem maior que o estimado, e, desta forma, foi proposto um novo preço proposto para a incorporação, que na proposta inicial era 49,36% de desconto sobre o PMVG 18% ou sobre aquisição por importação direta e foi para 65,75% de desconto (PMVG 18% = R\$ 207.567,94 e PMVG sem impostos = R\$ 147.894,90). Assim, com o aumento do número da população elegível a tecnologia, o novo preço proposto neutralizou e diminuiu o impacto orçamentário, sendo de aproximadamente R\$ 60,7 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 495,3 milhões no cumulado de cinco anos (PMVG 18%). A apresentação foi encerrada mostrando que em diversos países, como a Inglaterra, o Canadá, a Escócia, a Suécia e Portugal, fizeram recomendações favoráveis a incorporação do vutrisirana para o tratamento de pacientes com hATTR em estágio 1 e 2. Após apresentação da empresa demandante, foi aberto para o Plenário para perguntas, que iniciou com a questão do desconto, se era uma proposta de preço final, ou estava atrelada ao volume de aquisição apresentada e foi respondida pelo representante da empresa que sim, que a proposta de desconto estava atrelada ao volume de aquisição. Na sequência, também foi questionado se este desconto teria algum prazo atrelado, e foi respondido que sim, a proposta era teria validade de 5 anos. Esta aquisição atrelada ao volume, foi questionado, como ela seria caso não houvesse uma compra inicial no primeiro ano, ou se nesta primeira compra não fosse utilizada e no segundo ano não houvesse a necessidade da compra do mesmo volume, e a resposta foi na direção que respeitaria as estimativas do modelo, com o volume de aquisição respeitando o market share do modelo que se inicia com 38% e atinge 100% no último ano. Na sequência, foi apresentado as contribuições da consulta pública (CP) nº 93/2024, pelo técnico do DGTIS que iniciou a fala declarando que não têm nenhum conflito de interesse com a matéria e revisou o contexto da CP, que teve recomendação desfavorável à incorporação pautada em ampla discussão das evidências, as limitações da origem dos dados utilizado no modelo de custo-efetividade e do impacto orçamentário, e, mesmos assim apresentavam valores elevados para o SUS. Na CP, houve 174 contribuições, sendo desta 23 classificadas como técnico científicas, sendo a maioria delas descriptivas que afirmavam eficácia, com melhora de quadros de pacientes ou colegas, citavam o estudo Helios-B, não havia opção para o tratamento, que diversos países já estão migrando do patisirana para o vutrisirana, e alguns eram participantes de estudos clínicos por falta de opção de tratamento. Houve anexos com posicionamento de diversas entidades que estão envolvidas com a doença, como a ABPAR, GFRJ, ABN, e a UNIFESP e alguns médicos especialistas, que se posicionaram a favor da incorporação do vutrisirana, dado as fortes evidências de eficácia demonstrada no ensaio clínico pivotal e em casuísticas de estudos observacionais. Além disso, houve posicionamento do governo do estado de Minas Gerais, que descreveu que apesar das evidências demonstradas, havia fragilidade dos dados e necessidade de negociação de valores, assim como realizado com outras agências. Outra contribuição foi da empresa fabricante de outra tecnologia, o inotersena, que questiona o modelo de custo-utilidade, e enviou um cálculo simplista, mas que mostrava que os resultados da análise econômica não estavam corretos, que inclusive foi discutido como limitação, na análise crítica realizada pela Conitec. Entre os anexos, houve anexo de 8 referências de estudos, sendo que dois já estavam no relatório, 5 foram excluídos da análise por serem estudos fora da metodologia dos critérios de inclusão e fora de contexto da demanda, e 1 estudo foi analisado de forma parcial, pois envolvia uma subpopulação de pacientes com envolvimento cardíaco. Este estudo foi chamado de HELIOS-B, que incluíram pacientes com hATTR com cardiomiopatia, e o estudo mostra que estes pacientes tiveram benefícios significativos nos desfechos cardiovasculares. Por fim, foi discutido o anexo encaminhado pelo demandante que discutiam as limitações do dossiê inicial, que como foi apresentado pela apresentação do demandante, que justificou o uso do grupo placebo por questões éticas e que houve ajustes do desbalanço da linha de base das características dos pacientes por análise de propensão, mas apesar de entendermos as limitações das questões éticas, isso não tira a incerteza na estimativa dos resultados apresentados, e mesmo os ajustes da análise por propensão que mostra a eficácia mantida nos diversos desfechos IC95% continuavam muito amplos. Em relação a segurança, foi realizado uma revisão do que foi descrito

inicialmente, e identificado que não havia eventos adversos severos superiores nos pacientes que fizeram uso do vutrisirana, somente nos eventos adversos leves. O ponto mais crítico observado no dossiê do demandante foi a análise econômica, principalmente em relação as probabilidades entre os estados de transição, que estes dados não tinham fonte transparente e também que havia limitação em relação aos pressupostos do modelo e neste ponto não houve resposta do demandante, que fosse robusta, pois a fonte de dados de transição continuava não transparente na referência citada, e o próprio estudo pivotal e opinião de especialista indicavam que a modelagem usada estava equivocada, e assim, os resultados apresentados pela análise de custo-utilidade continuavam incertos, pois não houve qualquer alteração no modelo da análise de custo-utilidade. Ainda na avaliação econômica, houve nova proposta de preço e desta forma, novos resultados da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foram apresentadas, com RCUI de R\$ 1.059.744 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (AVAQ) no modelo que usou o preço proposto sobre o PMVG 18% e de R\$ 755.485/AVAQ no modelo que usou o preço por importação direta. Este novo preço proposto também modificou os resultados da análise do impacto orçamentário, que também modificou os números de pacientes potenciais que a Conitec sugeriu e mostrou que o impacto orçamentário incremental no cenário com preço PMVG 18% foi de aproximadamente R\$ 96,3 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 695,8 milhões no acumulado dos 5 anos, e no cenário de importação direta foi de aproximadamente R\$ 68,5 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 495,3 milhões no acumulado dos 5 anos. Dado a discussão que na prática há pacientes fazendo uso do tafamidis, foi mostrado que dependendo do cenário de proporção de pacientes em uso, o impacto orçamentário incremental poderia ser um pouco menor, variando de 4% a 26%. Após apresentação do técnico, foi aberto ao Plenário para perguntas tanto ao técnico como para a especialista convidada. A diretora iniciou com um breve resumo de tudo que foi apresentado, partindo do cenário de uma recomendação inicial desfavorável, dado as diversas incertezas apontadas, que teve algumas delas mitigadas pela empresa demandante, entre elas a população maior e que então foi proposto um novo preço atrelado ao volume estimado, e foi questionado quanto da eficácia mostrada nos desfechos do ensaio pivotal se refletiam em magnitude de efeito nos pacientes. A médica especialista respondeu, que no momento, o objetivo é estabilizar a doença e não melhorar o estado da doença, e que isso seria um bônus, e que há outros medicamentos que visam a retirada dos depósitos amiloides, mas que o vutrisirana tem o objetivo de estabilizar o estágio da doença e que isso era muito significativo da tecnologia. Na sequência, foi discutido sobre a eficácia no subgrupo de estágio 2 da doença, que os resultados do estudo mostraram estabilidade na magnitude do efeito em relação a população total do estudo, apesar dos IC95% ficaram mais largos ainda, dado a diminuição do tamanho amostral. Além disso, foi solicitado verificar se a provação de outras agências estava atrelada a alguma exigência por parte das agências, mas no momento não foi identificado se havia algum condicionamento por parte das agências. Após discussão, o conselho nacional de saúde (CNS) se posicionou a favor da incorporação, e justificou que apesar do alto valor no impacto orçamentário, a não opção de tratamento, as judicializações, e o modelo de compartilhamento de risco com um teto do impacto de gastos era uma iniciativa louvável. Foi questionado se os valores de outras tecnologias eram parecidos e foi verificado que o preço anual das tecnologias era similar e que com o novo preço proposto, o vutrisirana ficaria um pouco menor que o inotersen. A discussão da recomendação final seguiu pontuada pela RCUI e pelo impacto orçamentário, que apresenta valor bastante fora do que é considerado eficiente para o SUS e devido a isso, a SAES votou de forma desfavorável e foi acompanhada pelo voto do NATS, pelo CONASS, pela SAS, pela SCVSA, SAPS, SGTES e a SECTIS.

**Recomendação final:** Os membros do Plenário, presentes na 22ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 16 de dezembro de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio 2.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alex Barcelos Monaiar	SESAI/MS

Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Fernando Sabiá Tallo	AMB
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Rachel Riera	NATS
Seila Tolentino	SECTICS/MS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS