

ATA DA 139ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA CONITEC**Comitê de Medicamentos**

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

Ausentes: 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.

02 de abril de 2025

Assinatura das atas das 137ª e 138ª Reuniões Ordinárias da Conitec.

Apresentação de deliberações da Subcomissão da Rename: risanquizumabe, piridoxina, nifurtimox e ranitidina.

ATA: Iniciou-se a apresentação do tema com fala da representante da Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) na qual fez uma breve contextualização. Disse que a Subcomissão da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) teria como uma das atribuições auxiliar os trabalhos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e atualizar a lista da Rename. Explicou que a Conitec fizera nos anos de 2022 e 2023 alguns questionamentos à Consultoria Jurídica no Ministério da Saúde (Conjur) a respeito da necessidade de submissão à Conitec com abertura de processo administrativo, para inclusão na Rename, de novas apresentações de medicamentos já incorporados. Disse que em 2023 fora apresentado à Conitec um informe a esse respeito, informando que alguns temas iriam ser tratados na Subcomissão da Rename, principalmente os referentes às alterações de apresentações por questões relacionadas às empresas, tais como retirada do mercado de apresentações, mas sem alterações em relação à evidência clínica e impacto orçamentário. Disse que essas seriam modificações menores que poderiam ser executadas no âmbito da Subcomissão da Rename, com posterior informe ao Comitê de Medicamentos. Disse que seriam apresentados quatro medicamentos risanquizumabe, piridoxina, nifurtimox e ranitidina. Na sequência representante da Subcomissão da Rename iniciou uma apresentação sobre as deliberações técnicas dessa Subcomissão. Explicou que em 2023 fora emitido parecer da Conjur de número 753,

no qual apontou quatro casos concretos que poderiam ser tratados no âmbito da Subcomissão da Rename, por se tratarem de competências dessa Subcomissão. Disse que, segundo o parecer, após a deliberação da Subcomissão o resultado deveria ser comunicado ao Comitê de Medicamentos. Na sequência citou os quatro casos concretos, inclusão de nova dose de medicamento já incorporado na Rename vigente; inclusão de nova forma farmacêutica de medicamento já incorporado na Rename vigente para a mesma indicação de uso; medicamento já distribuído pela rede de Saúde antes da criação da Conitec, em que haveria entendimento de incorporação automática ao SUS; medicamentos preconizados em documentos técnicos publicados pelo Ministério da Saúde, que não tenham sido avaliados pela Conitec para o uso indicado. Disse que os medicamentos em análise se encaixariam nesses casos. Disse que sobre o risanquizumabe a deliberação fora no sentido da inclusão da apresentação de 150 mg/mL em seringa preenchida para administração subcutânea, com a justificativa de que a apresentação de 75 mg/0,83 mL deixaria de ser produzida. Explicou que em avaliação do componente especializado da assistência farmacêutica juntamente com a indústria farmacêutica não se identificou que haveria modificação no impacto financeiro. Explicou que no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a doença na qual se preconiza o uso de risanquizumabe, já está descrita a apresentação de 150 mg/mL. Seguiu explicando o caso do medicamento piridoxina. Disse que a dose de 100 mg não era mais produzida e que na Subcomissão da Rename se discutira a inclusão da dose de 50 mg, cujo uso fora preconizado em nota técnica para o tratamento de neuropatia periférica associada à tuberculose e para prevenção dessa doença. Seguiu falando sobre o medicamento nifurtimox, dizendo que esse caso se encaixaria nas terceira e quarta recomendações da Conjur, dizendo que o medicamento teria sido incorporado antes da criação da Conitec na dose de 120 mg em comprimidos. Disse que o que endossaria esse entendimento seria a aprovação do PCDT de doença de Chagas em 2018, publicado na Portaria SECTICS/MS nº 57, de 30 de outubro de 2018, no qual já constava o nifurtimox. Na sequência outra técnica da Subcomissão da Rename passou a falar sobre os substitutos terapêuticos do medicamento ranitidina. Explicou que em agosto de 2020 fora emitida resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinando a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda do cloridrato de ranitidina em razão de questões relacionadas ao controle de qualidade e problemas relacionados à produção do medicamento. Disse que se procedeu a exclusão da ranitidina do Sistema Único de Saúde (SUS) e da RENANE pela Conitec, seguindo todo o rito do processo administrativo. Disse que a Subcomissão da Rename solicitou em 2022 estudos sobre possíveis substitutos terapêuticos da ranitidina para avaliar se haveria uma lacuna terapêutica em razão dessa exclusão. Explicou que, para isso, realizara-se levantamento de todas as indicações terapêuticas para a ranitidina segundo a bula do medicamento e Formulário Terapêutico Nacional. Disse que a ranitidina era financiada pelo componente básico da assistência farmacêutica em duas apresentações, uma em comprimido e outra em solução oral. Citou em seguida todas as indicações aprovadas para a ranitidina. Disse que para identificar possíveis lacunas terapêuticas, comparara-se as indicações terapêuticas aprovadas para o medicamento omeprazol, disponível na Rename no componente básico, com as indicações da ranitidina. Disse que foram identificadas duas indicações para a

ranitidina para as quais não havia indicação concomitante de uso do omeprazol, sendo essas identificadas como lacunas terapêuticas. Citou que essas indicações seriam a Síndrome de Mendelson e prevenção de úlceras de estresse. Disse que foram então produzidos, pela Faculdade de Medicina do Oeste Paulista, dois pareceres técnico-científicos para identificar possíveis substitutos terapêuticos para a ranitidina para essas duas indicações. Disse que o primeiro parecer fora intitulado comparação da eficácia, segurança, efetividade de substitutos terapêuticos da ranitidina na prevenção e tratamento da úlcera e/ou sangramentos decorrentes de úlcera péptica em pacientes adultos e pediátricos. Disse que para esse caso se identificou que a cimetidina, famotidina, esomeprazol, omeprazol e lansoprazol apresentaram efeito similar ao da ranitidina para prevenção da úlcera péptica ou duodenal em pacientes adultos. Disse que o pantoprazol não apresentou efeito significativo. Disse que foram avaliados vários medicamentos e que o omeprazol conseguiria atender essa indicação. Disse que não foram encontrados estudos para a população pediátrica. Em seguida disse que o segundo parecer técnico fora intitulado comparação da eficácia, segurança, efetividade de substitutos terapêuticos da ranitidina para prevenção da síndrome de Mendelson em pacientes adultos e pediátricos. Disse que nesse caso, os estudos identificados em revisões sistemáticas, apontaram para os medicamentos cimetidina, famotidina e pantoprazol como possíveis substitutos terapêuticos. Disse que nenhum desses medicamentos faz parte da Rename, mas que a Síndrome seria em geral tratada em âmbito hospitalar, no qual o financiamento ocorre por meio da média e alta complexidade e não da assistência farmacêutica básica. Disse que os hospitais teriam a competência para definir seus próprios elencos de medicamentos. Em seguida representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) falou que as indicações terapêuticas tratadas com ranitidina seriam amplamente prevalentes no Brasil e que o omeprazol seria utilizado em grande volume no país. Perguntou para a técnica se foram considerados pela Subcomissão da Rename os fitoterápicos, citando a espinheira santa. Sugeriu em seguida que, em função do volume de aquisição dos medicamentos da atenção básica, a Subcomissão da Rename deveria sempre trazer para apreciação da Conitec as estimativas de impacto orçamentário associadas às trocas por substitutos, afirmando que os medicamento mais novos seriam geralmente mais caros e, nesses casos, seu financiamento deveria ser pactuado. Em seguida a técnica da Subcomissão da Rename explicou que a questão dos fitoterápicos fora considerada quando da avaliação dos substitutos da ranitidina. Disse que houve a percepção de que em boa parte dos municípios havia dificuldades com relação à difusão do uso de fitoterápicos, com paralelo incentivo por parte do Ministério da Saúde na adoção mais disseminada desses medicamentos e dinamização da política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Em seguida representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) esclareceu que quando há mudança de apresentação de um medicamento, o preço da nova apresentação permaneceria proporcional ao praticado para a anterior. Disse também que há medicamentos cuja tendência é a retirada do mercado e a estimativa é que os substitutos terapêuticos seriam de fato mais caros. Depois, representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) disse que havia cerca de 46 mil unidades básicas de saúde no Brasil e que os medicamentos disponibilizados por essas unidades seriam os constantes na Rename e que por isso a Subcomissão da Rename seria um fórum para a discussão de tecnologias em saúde no

âmbito da assistência primária à saúde. Disse que haveria um sobre uso do omeprazol no Brasil e que isso estaria relacionado a consequências, tais como aumento de incidência de fraturas e fumantes. Falou sobre a importância da padronização de apresentações dos medicamentos, cultivando o uso racional, com o objetivo de aumentar a segurança e a aderência terapêutica. Disse que há dez fitoterápicos na Rename. Disse que há um espaço grande para debate sobre os fitoterápicos em função da vigência de vários ensaios clínicos a esse respeito. Complementou dizendo que a produção de fitoterápicos teria a capacidade de dinamizar várias cadeias produtivas de saúde regionais no Brasil, dialogando com o complexo industrial de saúde. Falou sobre experiências em outros países, como a China e Vietnã, na implementação dessas cadeias produtivas que poderiam se iniciar inclusive na agricultura familiar. Disse que nesses países a indústria fitofarmacêutica seria bem desenvolvida. Disse que avançar com essa pauta na Rename seria estratégico para o desenvolvimento desse segmento no Brasil. Por fim, representante da SECTICS disse que os atos de deliberação da Subcomissão da Rename continuariam a ser publicizados na Conitec.

Apreciação inicial do nivolumabe para o tratamento adjuvante em pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Título do tema: Nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Tecnologia: Nivolumabe como tratamento adjuvante.

Indicação: Adultos com diagnóstico de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Solicitação: Incorporação – Atualização PCDT.

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: Foi realizada apresentação da demanda pela representante da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) incluindo o histórico do câncer de esôfago, incidência e taxas de mortalidade globalmente e no Brasil e tratamento trimodal como estratégia robusta para enfrentar a complexidade do câncer de esôfago, ainda que o risco de recorrência e a presença de células cancerígenas residuais possam persistir. Destacou o potencial da imunoterapia, especificamente do nivolumabe, na redução dos riscos de recorrência associados às células cancerígenas residuais pós-tratamento e apresentou pergunta de pesquisa sobre eficácia, efetividade e segurança do nivolumabe como tratamento adjuvante somado ao cuidado padrão em comparação com o tratamento padrão. Foi realizada uma revisão sistemática que após seguidas suas etapas, incluiu o estudo CheckMate-577. Apresentado detalhamento do estudo selecionado, que comparou a

monoterapia com nivolumabe ou placebo em pacientes pós-operatórios que foram submetidos a quimioterapia e radioterapia sem atingir uma resposta patológica completa. Os resultados do estudo indicaram que o nivolumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida livre de metástase, com alta certeza de evidência para sobrevida livre da doença; no entanto, não houve diferença notável em eventos adversos graves entre os dois grupos. Uma avaliação econômica para a demanda foi realizada, revelando que a combinação de nivolumabe e tratamento padrão levou a custos mais altos, mas com maior efetividade em termos de anos de vida ajustados à qualidade, tornando-o não custo-efetivo com base no limiar, a menos que uma redução substancial de preço de 59% (frasco 4ml: de R\$2.574,63 para R\$1.055,60; e, frasco 10ml: de R\$6.436,58 para R\$2.639,00) e 53% (frasco 4ml: de R\$1.210,08; e, frasco 10ml: de R\$3.025,19) fosse alcançada para permitir valores dentro de três vezes o limiar estabelecido com relação ao impacto orçamentário. Uma abordagem epidemiológica estimou a população de pacientes ao longo de cinco anos e analisou os impactos orçamentários em diferentes cenários de difusão, prevendo custos totais de R\$190 milhões a R\$380 milhões em cinco anos. Em síntese, concluiu que embora o nivolumabe seja reconhecido por várias agências internacionais, a análise de custo-efetividade indicou que ele não é financeiramente viável no limiar adotado ao SUS. O monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) foi apresentado pela técnica da Coordenação de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (CMTS/DGITS) revelando duas tecnologias de anticorpos monoclonais (sintilimab e camrelizumab) em diferentes fases de ensaios clínicos. A chamada pública para perspectiva do paciente foi apresentada pela técnica da Coordenação de Incorporação de Tecnologias (CITEC/DGITS), com um paciente compartilhando sua experiência pessoal de tratamento com nivolumabe. O paciente informou que utiliza o medicamento desde setembro de 2024 no controle do câncer de esôfago. Relatou não ter efeitos colaterais, e que acredita que o tratamento contribui significativamente para sua recuperação pós-operatória e qualidade de vida e mencionou seu plano de administração mensal de dois anos. Salientou que o acesso ao medicamento se faz por meio de seu seguro de saúde após questionado pela representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O especialista convidado forneceu informações sobre o nivolumabe nos protocolos de tratamento do câncer de esôfago, abordando principalmente os diagnósticos avançados e o uso predominante da terapia neoadjuvante, que inclui quimioterapia ou quimiorradioterapia antes da cirurgia, destacando a importância do protocolo CheckMate 577, que permite a administração de um medicamento adicional pós-quimiorradioterapia para pacientes com tumor residual após o tratamento inicial, melhorando os resultados dos pacientes. Observou que, embora alguns pacientes atinjam uma resposta completa, uma porcentagem ainda exibe respostas parciais que necessitam de tratamentos sistêmicos adicionais para reduzir as taxas de recorrência. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) solicitou esclarecimentos ao especialista sobre a eficácia do medicamento sobre a expressão de PDL1. O especialista sugeriu que os dados de PDL1 podem servir como um indicador prognóstico, embora a clareza em torno de suas implicações clínicas ainda seja buscada em estudos em andamento e que o PDL1 é mais expresso em carcinoma espinocelular, tipo histológico de câncer de pulmão. Concluiu que a maior expressão de PDL1 se correlaciona com uma maior

probabilidade de resposta terapêutica, embora os estudos atuais não analisem extensivamente os dados específicos do subgrupo, levando à avaliação não obrigatória da expressão de PDL1 para indicações de tratamento, que dependem principalmente da presença de tumor residual. O representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) retomou dados de doença residual e foi contemplado por contribuições do especialista que citou estudo pivotal "cross" publicado no New England em 2012. O especialista acrescentou que há uma discrepância notável nas taxas de resposta européias com achados brasileiros, refletindo taxas de resposta mais baixas e ressaltou a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas. O representante da SAES indagou sobre a representação das populações brasileiras nos dados clínicos, da duração do tratamento, que é limitado a um ano para pacientes sem progressão da doença ou toxicidade inaceitável e o manejo dos efeitos colaterais. Em resposta, o especialista informou que na prática clínica observa dois efeitos colaterais manejáveis, a colite, diarreia crônica, e o hipotireoidismo pós imunoterapia. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) compilou algumas informações e apresentou ao especialista para verificação, a saber: o carcinoma espinocelular (carcinoma de células escamosas) sendo o tipo mais comum no Brasil representando 70% dos casos e dados de eficácia com sobrevida livre de progressão. O especialista informou o olhar sobre o perfil da população a ser tratada no subtipo que é altamente responsivo, aos moldes do câncer de pulmão, que tem o mesmo perfil histológico e acrescentou que mesmo os pacientes que respondem pouco ao tratamento irão ser indicados para a imunoterapia, sendo tratados cerca de 80% dos pacientes com intenção curativa. A representante da SECTICS falou da ausência de dados sobre sobrevida global no estudo e questionou o especialista sobre a existência de outros estudos observacionais que apresentem esses dados ou de sobrevida livre de eventos a partir de cinco anos, uma vez que o uso do nivolumabe tem potencial curativo para os pacientes. Sobre este questionamento, o especialista observou que existem algumas apresentações em congressos, que a validação do nivolumabe é recente e que não existem estudos que indiquem o pembrolizumabe para esta população. Acrescentou ainda que nos protocolos atuais de tratamento para pacientes com doença residual no âmbito do SUS é recomendada imunoterapia ou nenhum tratamento, sem indicações de quimioterapia adjuvante. A representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologia (NATS), questionou sobre a adequação do estudo selecionado em relação ao tempo de uso da quimio e radioterapia no contexto adjuvante ou neoadjuvante, e se do ponto de vista clínico de prognóstico haveria diferença. O especialista informou que se faz o estadiamento e, aos moldes do "cross" publicado, o tratamento ocorre na seguinte sequência: radioterapia diária de segunda a sexta por cinco semanas associada a quimioterapia semanal, intervalo de oito a 12 semanas e cirurgia. Descreveu o esquema do CheckMate 577, corroborado pela representante do UATS/HAOC: quimioterapia de seis a oito semanas, cirurgia e imunoterapia com início em até dois meses. A representante do UATS/HAOC fez comentários a partir das observações apresentadas pela representante dos NATS, sobre a certeza dos resultados relativos a eventos adversos relacionados, explorando as implicações da evidência indireta e da imprecisão. Abordou as recomendações feitas por agências internacionais, esclarecendo que, há recomendação de uso da tecnologia

tanto para carcinoma de esôfago como para de junção gastroesofágica, embora a maioria não forneça contextualização específica ou estipulações de ajuste de preços. Reforçou que o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o nivolumabe apenas se a empresa cumprir acordos comerciais. O representante da SAES abordou as análises do UATS/HAOC e foi apresentado que o impacto orçamentário do tratamento sofreu adaptação com as percepções de especialistas sobre as populações de pacientes no contexto brasileiro, garantindo que o regime de tratamento proposto esteja alinhado com as dosagens estabelecidas e descritas em bula. Houve discussões sobre os cenários de *market share* estimados, com aceitação de cenário mais agressivo, uma vez que atualmente não há opções disponíveis após a cirurgia. Deste modo, o cenário de impacto orçamentário de R\$380 milhões poderia ser adotado como conservador. A representante da SECTICS retomou a avaliação econômica realizada com relação aos pesos (*Markov*) na sobrevida livre de progressão entre os subgrupos de pacientes. A representante do UATS/HAOC relatou as dificuldades de ajuste nas avaliações, pois a população de carcinoma esofágico foi um dado de subgrupo e que a população de carcinoma espinocelular contempla tanto pacientes com carcinoma esofágico quanto da junção gastroesofágica. Concluíram que a população estimada foi de cerca de 23.000 indivíduos, dos quais 338 a 344 seriam elegíveis. A representante da SECTICS realizou uma síntese dos dados apresentados e discutidos para pacientes com câncer de esôfago que fazem tratamento com terapia neoadjuvante à cirurgia e a indicação do medicamento para os pacientes com doença residual após a cirurgia, informando que atualmente no SUS não existe protocolo de quimioterapia para essa indicação. Concluiu que a proposta é a inserção de imunoterapia com nivolumabe e acrescentou que embora o nivolumabe mostre eficácia nos desfechos de sobrevida livre de progressão, que os eventos adversos sejam manejáveis como informado pelo especialista, ainda surgem preocupações sobre a viabilidade econômica devido ao seu alto custo associado a uma relação de eficiência, ICER, calculado em aproximadamente R\$287.000,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Ressaltou os parâmetros de aceitabilidade definidos no SUS com flexibilidade de ICER de até três vezes o valor unitário por QALY, ou seja até R\$120.000,00 e que para tanto, a tecnologia teria que receber uma redução de preço em torno de 50-59%. Relembrou dados apresentados para o impacto orçamentário e as recomendações das agências internacionais. Finalizou a fala com voto desfavorável considerando os parâmetros econômicos de viabilidade no SUS enfatizando que na consulta pública poderá ser apresentada uma proposta de preços mais viável pelo fabricante para o uso da tecnologia. O voto desfavorável foi acompanhado pelo representante da SAES corroborando os aspectos econômicos citados, acrescentando a importância da alternativa terapêutica aos pacientes da população que acabam em progressão da doença e em cuidados paliativos. O representante do CONASS acompanhou voto desfavorável destacando a eficácia do medicamento apresentada no estudo e a impossibilidade de alcance dos parâmetros econômicos. A representante do CNS corroborou o entendimento anterior e expressou voto desfavorável em função do preço proposto pela empresa. A representante dos NATS também apresentou voto desfavorável concordando com as falas anteriores. O representante do Conselho Nacional de Secretárias Municipais de Saúde (CONASEMS) sinalizou voto desfavorável e destacou a necessidade de a empresa apresentar uma proposta de preços mais

competitivos a ser considerada favoravelmente em avaliações futuras, pois os parâmetros e as diretrizes seguidas buscam proteger os interesses do sistema público de saúde e ao mesmo tempo atender às necessidades terapêuticas dos pacientes. A representante da Agência Nacional de Saúde (ANS) acompanhou as falas e votou desfavorável. A representante da Secretaria de Saúde Indígena (SESAI) expressou voto desfavorável. A representante da SECTICS lembrou que a demanda teve origem interna e que poderá ser realizado o envio de ofício para a empresa poder se manifestar no retorno da consulta pública com as questões discutidas na reunião. Houve consenso no envio do ofício pelos representantes presentes. A representante da SECTICS informou voto desfavorável por meio do chat da reunião dos representantes da *Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde* (SGTES) e da *Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente* (SVSA). O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) declarou voto desfavorável, sendo o custo a principal questão, ainda que haja necessidade clínica e destacou o horizonte dos novos biossimilares. Os membros, por unanimidade, encaminharam recomendação preliminar desfavorável a incorporação do nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada em 02 de abril de 2025, por unanimidade, deliberaram pela recomendação DESFAVORÁVEL sobre a incorporação do nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Apreciação inicial do nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.

Título do Tema: Apreciação inicial do nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.

Tecnologia: Nivolumabe e pembrolizumabe

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de esôfago avançado ou metastático, em primeira linha, com aumento da expressão de PD-L1.

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação: consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e membros do Núcleo de avaliações de tecnologias em saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS-HAOC).

ATA: Durante a 139ª reunião de Medicamentos da Conitec realizada no dia 02 de abril de 2025 a diretora do Comitê de Medicamentos, deu a fala para a representante do NATS-HAOC, que começou apresentando os dados epidemiológicos e de tratamento, em seguida mostrou que a pergunta da pesquisa dizia respeito ao nivolumabe e o pembrolizumabe, associados à quimioterapia, e se seriam mais eficazes e seguros que a quimioterapia isolada no tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1. Assim relacionada a pergunta, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECR) que atenderam aos critérios da pergunta de pesquisa. O nivolumabe associado a quimioterapia (QT) comparado a QT isolada aumentou a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) entre os participantes com maior expressão de PD-L1, SLP: HR 0,65, TRO: 53% versus 20%. Similarmente, o pembrolizumabe associado a QT foi superior à QT isolada para os desfechos de SG, SLP e TRO, sendo considerado os pacientes com PPC ≥ 10 , SLP: HR 0,51, TRO: 51% versus 27%. Quanto à segurança, os participantes que receberam nivolumabe e QT tiveram maior ocorrência de EA ≥ 3 do que os que receberam QT isolada, enquanto as taxas de EA ≥ 3 de pembrolizumabe associado a QT e de QT isolada foram estatisticamente similares. No que tange a avaliação econômica, foi conduzido um modelo de sobrevida particionada, com horizonte lifetime (20 anos). Na análise de custo-efetividade (anos de vida – AV) e custo-utilidade (anos de vida ajustados pela incapacidade – QALY), o nivolumabe+QT (0,59 AV, 0,39 QALY ganhos e R\$ 240.006 incremental) e o pembrolizumabe+QT (0,91 AV, 0,59 QALY ganhos e R\$ 312.507 incremental) resultaram em maior benefício clínico e custo total de tratamento comparado à QT isolada. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para nivolumabe+QT foi de R\$ 611 mil/QALY e R\$ 407 mil/AV; enquanto para pembrolizumabe+QT foi de R\$ 527 mil/QALY e R\$ 344 mil/AV, respectivamente. Além disso, notou-se uma concordância entre os resultados das análises de sensibilidade com os do caso-base, sendo identificado que custo de aquisição das tecnologias e os valores de utilidade para o desfecho QALY foram os parâmetros que mais impactaram a RCEI. Além disso, em nenhum dos extremos, para qualquer variável avaliada, foi identificado que nivolumabe e pembrolizumabe seriam custo-efetivos para o SUS. E ainda na análise de impacto orçamentário estimou-se a população elegível por demanda epidemiológica (5.865 pacientes ao ano) e com um cenário proposto variando de 10% a 50%, a incorporação de nivolumabe+QT ou pembrolizumabe+QT no SUS pode gerar um incremento acumulado de R\$ 4 bilhões e R\$ 5 bilhões, respectivamente. Já com um cenário proposto de 20% a 100% o impacto seria de aproximadamente R\$ 8 bilhões e R\$ 10 bilhões, respectivamente. Em um cenário que ambas as tecnologias fossem incorporadas com a mesma proporção e com market share de 10% a 50% para cada tecnologia, o impacto seria de R\$ 9 bilhões em cinco anos acumulado. Ainda apresentou as recomendações de agências internacionais de ATS, sendo que para a população avaliada, nivolumabe e pembrolizumabe combinados com quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina foram recomendados como opção para o carcinoma do esôfago não ressecável ou metastático ou localmente avançado pelas seguintes agências de ATS: CDA-AMC (Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada) (Canadá), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (Reino Unido), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) (Austrália) e SMC (Scottish Medicines Consortium)

(Escócia). Logo após foi dada a palavra para a depoente da chamada pública nº 77/2024. A depoente detalha seu diagnóstico de câncer de esôfago em abril de 2023 e os tratamentos subsequentes que ela recebeu, que incluíram pembrolizumabe e quimioterapia. Ela explica que seu tumor inicial era grande e metastático, necessitando de uma abordagem de duas cirurgias para remoção de tumor, com a primeira cirurgia envolvendo a remoção total de seu estômago e linfonodos afetados. Embora seu seguro de saúde inicialmente negasse cobertura para o medicamento ela o obteve com sucesso através de uma ação judicial. Após o tratamento extensivo, ela relatou que os exames de acompanhamento não mostraram câncer remanescente. A representante do Conselho Nacional de Saúde – CNS, solicitou questionamentos sobre a qualidade de vida da depoente que compartilhou sua experiência com sua saúde, observando que ela tem sido capaz de viver uma vida normal sem reações adversas aos seus medicamentos, e até se sente melhor do que antes de seu diagnóstico. Após outro questionamento da representante da Associação Médica Brasileira-AMB, a depoente contou como descobriu seu tumor depois de ter dificuldade em engolir e com que rapidez conseguiu receber uma endoscopia que confirmou a presença do tumor, enfatizou os desafios emocionais de seu diagnóstico, mas destacou a importância de ter profissionais médicos de apoio, particularmente seu oncologista, que defendia que ela recebesse imunoterapia apesar dos desafios de seguro. Ao término do depoimento, foi dada a palavra para a técnica que apresentou sobre o monitoramento do horizonte tecnológico(MHT), a mesma mostrou a busca nas bases clinicaltrials e cortellis, tendo sido identificadas seis tecnologias (tislelizumabe, toripalimabe, camrelizumabe, serplulimumabe, sintilimabe e sugemalimabe, sendo as duas primeiras com registro apenas na *European Medicines Agency-EMA*. Questionada pela representante dos Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, a técnica reforçou a identificação no horizonte da presença do Nivolumabe biosimilar com estudos de fase 3 e a patente do pembrolizumabe vigente até 2033. Ainda sobre o tema o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, respondeu sobre as ausências de registros dos biossimilares na agência. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS, fez um breve resumo da demanda, que é interna e será usada para atualização do PCDT e questionou se o teste do PDL-1 havia sido considerado. Questionada sobre a incorporação em outros agravos, foi informado que Nivo e Pembro estão aprovados para melanoma metastáticos, com comentários sobre a necessidade de preços mais competitivos do pembrolizumabe. Ainda resumiu os resultados de impacto orçamentário, evidências, resultados econômicos e de outros países. Aberto para comentários dos membros, o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES, teceu um comentário sobre a necessidade de além do impacto orçamentário convencional, fosse considerado nos estudos também a perspectiva de impacto adicional em relação ao uso do teste. Também comentou sobre a expectativa desfavorável da incorporação, uma vez que as propostas de preços deveriam ser mais adequadas, uma vez que os custo das terapias possuem altos custos, difíceis de serem assimilados pelo sistema público, votando de maneira desfavorável. A representante da SECTIS explicou sobre a forma de votação e decisões. A representante da AMB se diz clinicamente favorável e desfavorável pelo preço, uma vez que o SUS seria fortemente impactado, assim a proposta caminha para posição desfavorável, logo a

Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS através de seu representante se declara também desfavorável. A representante da SECTICS informe que a demanda será encaminhada para a Consulta pública e que as duas empresas fabricantes seriam oficiadas para manifestação, inclusive com proposta de preços mais competitivas. Solicitado esclarecimento adicional a representante da AMB, a mesma esclareceu que o voto no contexto geral era desfavorável, sendo complementada pela representante do Conselho Nacional de saúde-CNS que aduz a necessidade de registro além do voto, com solicitação de registros de especificações sobre o voto, ou seja, observações específicas. Logo a representante da AMB solicita que fique registrado a aprovação da terapia em si, da eficácia e do seu uso clínico, uma vez que o foco sempre é o paciente, que possui resultados com relevantes desfechos de sobrevida global, mas que do ponto de vista econômico, os valores praticados pelas empresas estão muito acima do desejado. Finalizando o tema, o representante da ANVISA realçou o voto desfavorável e justificou a forma de decisão na CONITEC, sendo complementado pela representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar-ANS.

Recomendação preliminar da Conitec: aos 02 dias do mês de abril de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação DESFAVORÁVEL sobre a incorporação do nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. Para essa recomendação preliminar foram inicialmente discutidos que houveram aumentos da SG, SLP e TRO entre os pacientes tratados com imunoterapia e quimioterapia. Já em relação à segurança, a adição de pembrolizumabe ao tratamento não levou a aumento do número de EA ≥ 3 ; e no grupo que recebeu nivolumabe e quimioterapia, a frequência de EA ≥ 3 foi 33% maior do que no grupo que recebeu quimioterapia isolada. Na avaliação de custo-efetividade/utilidade, tanto o tratamento com nivolumabe+QT quanto com pembrolizumabe+QT demonstraram proporcionar superior benefício clínico e custo total de tratamento em comparação com a quimioterapia, todavia com altos resultados de ICER, além do limiar. Também se discutiu que a incorporação de ambas as tecnologias teria boa aceitabilidade frente aos profissionais de saúde, pacientes e cuidadores e sem dificuldade significativa de implementação, devido aos resultados positivos das tecnologias nos desfechos “duros” da doença, por serem tecnologias já disponíveis no SUS para outras condições clínicas e já serem recomendadas por outras agências de ATS. Assim, a maioria simples dos membros entendeu que apesar das necessidades não atendidas e da comprovada eficácia no tratamento, os preços dos tratamentos impactavam o sistema de saúde de forma econômica desvantajosa, sendo necessário melhor alinhamento de preços.

Apresentação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.

Tecnologia: Sulfato de larotrectinibe.

Indicação: Tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

Apresentação: Colaboradores do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A colaboradora da Fiocruz informou que a fusão do gene neurotrófico da tirosina quinase (NTRK) é uma alteração genética que leva à produção de proteínas que estimulam o crescimento tumoral de forma descontrolada, que esta fusão é mais comum em certos tipos de cânceres raros e que a incidência desses tumores é considerada baixa em todo os países; enfatizou que o diagnóstico preciso da fusão do gene NTRK é importante para direcionar o tratamento com as terapias alvo, como o larotrectinibe, que diversos métodos de diagnóstico estão disponíveis para identificar as alterações genéticas, que atualmente não existe um tratamento padrão para os tumores com fusão do gene NTRK, que as opções terapêuticas disponíveis estão relacionadas à localização do câncer de maneira geral, que o larotrectinibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase (TRK), apresentando uma ação independente da histologia do tumor; fez saber que o larotrectinibe está disponível em solução oral de 20 mg/mL e em cápsulas de 100 mg, que a dose recomendada para pacientes pediátricos é de até 100 mg/m², duas vezes ao dia, até que o paciente não esteja mais se beneficiando clinicamente ou apresente toxicidade, que o preço proposto pelo demandante foi de R\$ 42.675,01, correspondendo a 11,5% de desconto sobre o PMVG 0%, e que não foram encontrados registros de compras governamentais nos últimos 18 meses; disse que a evidência clínica é oriunda de um estudo observacional que compara o larotrectinibe frente à quimioterapia convencional e com grave risco de viés metodológico, que o estudo demonstrou ausência de significância estatística na sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva de 90,2% na intervenção e 76,2% no controle, ausência da mediana de tempo em ambos os braços de pesquisa, ausência de descontinuação de tratamento devido a eventos adversos com larotrectinibe, ao passo que um paciente do grupo controle faleceu devido à toxicidade, redução no tempo para falha do tratamento com o larotrectinibe e taxa de controle da doença de 100% no grupo intervenção e 81% no grupo controle, com a certeza de evidência variando de muito baixa a baixa entre os desfechos, e que a raridade da doença, as características da população pediátrica e a ampla variabilidade de tumores sólidos associados à fusão do gene NTRK dificultam a obtenção de evidências robustas devido à necessidade do recrutamento de uma amostra adequada para viabilizar uma comparação direta entre o larotrectinibe e o tratamento padrão. O colaborador da Fiocruz ressaltou que a avaliação econômica (AvE) considerou o irinotecano associado ao vincristina como comparador, o horizonte temporal de 60 anos, dados de utilidades e desutilidades não publicados, necessitando de atualização com os dados apresentados na submissão do larotrectinibe em 2021, e custo do teste diagnóstico NTRK+ de R\$ 64.680,51; mostrou que a razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 718.891,17 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), quando se utiliza os valores de utilidades da submissão de 2021, e de R\$ 415.856,48 por QALY, quando mantém os dados

de utilidades não publicados, que a análise de sensibilidade probabilística não demonstra possibilidade do larotrectinibe ser custo-efetivo com um limiar de R\$ 120,0 mil e que a análise de sensibilidade determinística aponta a sobrevida do comparador como a variável mais impactante; explicou que as principais limitações da AvE estão relacionadas com evidências fracas, ausência de informações próprias do comparador, necessitando de dados provenientes de estudos diversos e de quimioterapia padrão, e utilidades incertas, uma vez que não há uma medida específica para a população, necessitando de uma média ponderada entre adultos e pediátricos; expôs que alguns dados na análise de impacto orçamentário (AIO) não foram encontrados, necessitando de atualização e gerando uma estimativa de 26 pacientes pelo demandante e 28 pacientes pelo parecerista no primeiro ano, alcançando 138 pacientes em cinco anos, que o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi de aproximadamente R\$ 135,0 milhões, diante de um *market share* no primeiro ano de 100%; destacou que as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do Reino Unido, do Canadá e da Austrália recomendaram o larotrectinibe para a indicação proposta com restrições e muitas especificidades e que na Espanha não foi recomendado. A colaboradora do DGITS fez saber que foram detectadas três tecnologias para compor o esquema terapêutico para a indicação proposta, o entrectinib, o repotrectinib e o zurletrectinib, todos de uso oral, em fase 1 e 2 de estudos e inibidores TRK, e que o repotrectinib está sendo desenvolvido como segunda geração diante de uma resistência aos inibidores de primeira geração, como o larotrectinibe. Na perspectiva do paciente, a participante, que é médica, afirmou que o seu filho participa do ensaio clínico do larotrectinibe devido ao diagnóstico do fibrossarcoma em face aos três meses de idade, um tumor bastante indiferenciado, que no início o seu filho fez quimioterapia semanalmente até o oitavo mês, que o tumor é muito agressivo, trazendo o olho dele para frente em uma semana, que foi uma jornada de tratamento intenso com cateter e dentro de um ambiente hospitalar totalmente monitorado, cheio de complicação e sem muita resposta ao tratamento convencional, reduzindo cerca de 30% e sendo considerado uma resposta pobre, que durante este período o seu filho teve uma sepse grave, uma doença veno-oclusiva grave, que a confirmação do diagnóstico foi muito difícil para a família, interferindo no trabalho e na rotina diária e devido ao custo elevado com saúde por conta das complicações que a quimioterapia estava trazendo e de utilização de outros medicamentos, que em dado momento o seu filho estava muito fragilizado e sem sucesso na quimioterapia, onde solicitou à médica oncologista uma alternativa, mas que não havia esta possibilidade no Brasil, que realizou o teste molecular no seu filho em 2018, buscando favorecer o diagnóstico devido às cinco possibilidades existentes, que a especialista lhe sugeriu mudar para outro país, quando escolheu viver com a família nos Estados Unidos da América (EUA) em busca de algum tratamento para o seu filho, que nos EUA sentiu esperança dos médicos por saberem que o seu filho poderia participar de um estudo do larotrectinibe em andamento, desde que fizesse mais um ciclo de quimioterapia e não apresentasse resposta, considerando que o estudo era voltado para pacientes menores de 1 ano e o seu filho tinha 11 meses naquele momento, que lhe faltava recursos financeiros para manter o seu filho, mas ele continuou, com o apoio do marido e do irmão de quatro anos, que o seu filho viveu um período de muitas restrições, como ir ao parque e tomar sol, utilizando o medicamento de agosto de 2018 a junho de 2022,

que o tumor reduziu 70% nos três meses iniciais e desapareceu em setembro de 2020, momento no qual os exames laboratoriais e de imagem já estavam negativos e o seu filho começou a ter uma vida normal para a idade, sem necessidade de cateter e hospitalizações, que atualmente o seu filho tem 7 anos e tem uma vida normal, sem qualquer problema em seu desenvolvimento, que o larotrectinibe funciona, sem eventos adversos significativos e trouxe benefícios ao seu filho e à família, que durante toda a jornada conheceu muitas famílias por meio das redes sociais que recorreram à justiça para ter acesso ao larotrectinibe e que continua indo aos EUA a cada seis meses devido ao acompanhamento de longo prazo do estudo. Questionada, a participante elucidou que o teste molecular foi feito no Brasil, mas enviado aos EUA, retornando com vários marcadores tumorais, incluindo a identificação do gene NTRK, que já era associado ao fibrossarcoma infantil, que ficou por três meses seguidos nos EUA, retornando ao Brasil após este período e voltando aos EUA a cada 28 dias para realizar os exames de acompanhamento e o larotrectinibe previstos no estudo e posteriormente passou a fazer o acompanhamento de forma híbrida, por meio de teleconsulta, recebendo o medicamento em casa, no Brasil, que o seu filho utilizou o larotrectinibe por quase dois anos mais devido os especialistas ainda não terem evidências mais robustas acerca da descontinuação e que o diagnóstico só foi consolidado nos EUA, uma vez que os especialistas brasileiros ainda não conhecia bem os resultados contendo os marcadores que ela recebeu. A representante da SECTICS lembrou que o larotrectinibe foi submetido pela empresa Bayer e avaliado pela Conitec em 2021, com recomendação final de não incorporação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e que apresentam a fusão do gene NTRK. Questionada, a médica especialista convidada pelo DGITS esclareceu que o câncer pediátrico é uma doença rara, que o fibrossarcoma, o carcinoma celular da tireoide e os tumores do sistema nervoso central são alguns dos tumores sólidos em crianças que apresentam alterações genéticas, que são poucos estudos sobre estes tumores sólidos em crianças por se tratar de uma população muito restrita e que dificulta ainda mais quando se associa uma terapia agnóstica em um grupo de alterações moleculares e diferentes histologias, impactando na robustez destes trabalhos, que estes tumores estão entre os maiores causadores de óbito na faixa etária de 0 a 19 anos, que atualmente os especialistas seguem um *guideline* para o tratamento destes tumores, que o larotrectinibe, normalmente adquirido por meio dos hospitais, doações ou judicializações, é utilizado em grandes centros especializados nos pacientes que apresentam alterações genéticas, que os testes moleculares, inicialmente fornecidos pela empresa Bayer até ficar cada vez mais restrito a algumas patologias, já estão na rotina dos grandes centros especializados, sendo realizados por imuno-histoquímica, mais barato, por sequenciamento de nova geração (NGS) ou por metilação do DNA, que os testes moleculares estão disponíveis no SUS e que há um movimento da SOBOPE para que estes testes sejam centralizados nos laboratórios que possuem mais condições de fornecer o resultado para busca do alvo e da terapia individualizada dos pacientes. A especialista ressaltou que realizar estudos fase 3 para a condição de saúde e população em questão não parece viável pelas razões já mencionadas e que por isso a tendência é seguir com *basket trials*, que uma das publicações mais recente é um *guideline* publicado em 2021 onde se separa os tumores de sistema nervoso pediátrico,

dividindo os gliomas de alto grau na população lactente e população acima, posteriormente identificados conforme alteração genética, como NTRK, visando o tratamento farmacológico alvo, que os tumores sólidos em bebês são desafiadores para diagnosticar e tratar, muitas vezes retardam o desenvolvimento neuropsicomotor, costumam ser tumores grandes, levam a crises convulsivas e envolvem ressecções macroscópicas que nem sempre são completas e com possibilidade de acompanhamento pós cirúrgico em unidades de terapia intensiva, que atualmente a estratégia é reduzir o tamanho do tumor com medicamentos como o larotrectinibe para posteriormente seguir com a ressecção, podendo necessitar até de amputações, que por experiência verificou que em oito meses um de seus pacientes necessitou de mais recurso financeiros com a terapia padrão, cerca de R\$ 1,0 milhão, sem benefícios clínicos, em comparação com o custo de um provável tratamento com o larotrectinibe, que não percebeu eventos adversos com o larotrectinibe em sua prática clínica, que o larotrectinibe tem mostrado resposta completa em cerca de dois anos, mesmo após a descontinuação do tratamento, que o larotrectinibe possui comodidade posológica e que os testes moleculares não são indicados para todos os pacientes, podendo ser antecedidos por uma triagem. Questionada, a especialista confirmou que a empresa Bayer não fornece mais os testes moleculares, muito devido ao menor número de pacientes, que os testes atualmente possuem critérios mais refinados quanto à sua indicação na pediatria, incluindo tumores do sistema nervoso central, gliomas de alto e baixo grau, sarcomas não rabdos, fibrossarcomas e carcinomas renais e da tireóide, que na prática clínica o larotrectinibe é utilizado por mais de dois anos, que o tratamento completo com larotrectinibe em um dos pacientes que acompanhou custou cerca de R\$ 240,0 mil, referente a um frasco da tecnologia por mês, e que atualmente é uma criança com 6 anos, ativa, sem qualquer sequela, com confirmação de resposta completa por exame de imagem e já não utiliza mais o medicamento, que todos os quatro pacientes pediátricos que acompanhou utilizaram o larotrectinibe por mais de dois anos, atualmente já não utilizam o medicamento e estão bem, que a bula indica o tratamento contínuo por não haver uma certeza quanto ao tempo de tratamento, mas a descontinuação é possível mediante o acompanhamento regular, que o ideal é apresentar os resultados que considerem mais tumores sólidos, como foi feito no *basket trail*, e não somente um estudo com uma população com fibrossarcoma, e que a testagem por imuno-histoquímica poderia ser priorizada e, se possível, uma dupla checagem com NGS. A representante dos NATS no Comitê esclareceu que no estudo apresentado a falha do tratamento é definida em meses como a data de ocorrência de um tratamento sistêmico subsequente ou radioterapia, radioterapia ou cirurgia mutilante ou morte, o que vier primeiro, e que sobrevida livre de progressão é o retorno da doença, de forma mais ampla. Questionada, a representante da Fiocruz explicou que incluiu somente estudo com comparador, conforme orientações das Diretrizes do Ministério da Saúde para ATS, e que seria interessante poder incluir estudos com delineamentos incomuns, com qualidade metodológica e certeza da evidência inferiores, em sessões específicas do Relatório, nas apreciações da Conitec para doenças raras, objetivando auxiliar nas discussões. O representante da Fiocruz ressaltou que com a evidência clínica incluída no Relatório de somente um estudo seria possível tecnicamente recusar a AvE, mas considerando se tratar de uma doença rara seguiu com a análise, que as evidências clínicas apresentadas pelo

demandante e recusadas no Relatório foram mantidas na AvE, embora sejam estudos com muito dados faltantes, impactando em situações como a extrapolação da curva de sobrevida para 60 anos, trazendo muitas incertezas ao modelo, que a AIO considera o custo máximo possível, como a utilização de dois comprimidos ao dia, independente se serão efetivamente utilizados, devido às questões de previsões orçamentárias, que a AvE do demandante considerou pacientes com fibrossarcoma infantil e sarcoma de partes moles, mas que o estudo clínico incluído no Relatório considerou somente fibrossarcoma, o que traz mais incertezas ao modelo e que as análises de sensibilidade podem não auxiliar tanto, que não considerar a morte prematura das crianças pode realmente impactar na RCUI, mas que a AvE segue as Diretrizes do Ministério da Saúde para ATS, que o custo do teste nas evidências econômicas recai sobre toda a população por paciente identificado e que o teste de imuno-histoquímica apresenta uma acurácia de cerca de 75%, necessitando de outro teste confirmatório, como o NGS, que alguns dados mais específicos são difíceis na literatura, como a incidência dos tumores sólidos na população pediátrica por faixa etária, e que o preço do larotrectinibe proposto pela SOBOPE foi com base na submissão realizada pela empresa Bayer em 2021. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec refletiu sobre: (i) o acesso ao medicamento indicado dentro da janela de oportunidade adequada podem trazer qualidade de vida e sobrevida, inclusive em crianças com toda a sua trajetória de vida por acontecer; (ii) a demanda atual restringe aos pacientes pediátricos, mas que a tendência é que o larotrectinibe seja novamente submetido à avaliação de incorporação para pacientes adultos, considerando as dificuldades de se conduzir estudos nesta condição e os resultados já apontados; (iii) as expectativas quanto à contribuição da empresa fabricante do medicamento durante a consulta pública, especialmente no que tange à proposta de preço e ao fornecimento do teste molecular como contrapartida; (iv) a necessidade de se incluir na discussão e no Relatório de Recomendação os estudos relacionados com o larotrectinibe que consideram outros tumores sólidos e não somente o fibrossarcoma infantil, com o *basket trial*, até para subsidiar a AIO; (v) a população elegível para o tratamento e para o teste molecular precisa ser bem definida, considerando o custo da tecnologia e do teste e o impacto orçamentário estimado para um número pequeno de pacientes; (vi) algumas demandas, como a atual, impõe o desafio de lidar com evidências clínicas incertas e evidências econômicas que não ponderam os custos da ausência do tratamento, como os custos indiretos que não estão previstos nas Diretrizes do Ministério da Saúde para ATS; (vii) que a incorporação de tecnologias, como o teste molecular, abrange todas as unidades prestadoras de serviços do SUS com capacidade de atender os pacientes, inclusive nos grandes centros de referência; (viii) que talvez seja interessante inserir nas análises de sensibilidade a dose do larotrectinibe por área corporal, com base nos bebês pacientes, e a possibilidade de descontinuação do tratamento até dois anos após resposta completa do tratamento com exames clínicos e de imagens negativos, com base na prática clínica mencionada pela médica especialista, desde que não haja recomendação contrária nas Diretrizes metodológicas para ATS e nos *guidelines*; (ix) a evidência clínica apresentada no Relatório, um estudo observacional com limitações metodológicas e que oferece muito baixa ou baixa certeza da evidência, não favorece a tomada de decisão para todos os tumores sólidos; (x) a imuno-histoquímica está disponível no SUS, mas seria mais indicado como triagem,

e os demais testes não estão disponíveis no SUS; (xi) a possibilidade de delimitar a população alvo com base nos tipos de tumores sólidos que mais são identificados pelos testes moleculares, como os gliomas de alto e baixo grau, os sarcomas não rabdo e os carcinomas renais e da tireóide, conforme *guidelines*, (xii) as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde não impedem a inclusão dos estudos de menor qualidade metodológica na síntese de evidências clínicas de forma complementar, inclusive em situações de doenças raras onde os estudos apresentam os resultados de forma agregada, como população e condições clínicas; (xiii) o custo do teste molecular é bem inferior em relação ao custo do medicamento, mas pode ser útil no acesso dos pacientes nos serviços em um cenário tão heterogêneo como no Brasil; (xiv) as expectativas quanto à participação e às contribuições da SOBOPE na reunião de apreciação da consulta pública e (xv) a possibilidade do Ministério da Saúde reavaliar os testes moleculares disponíveis na rede diante das necessidades impostas pelos imunobiológicos e terapias inovadoras na oncologia, incluindo o acesso a estes testes em todo o país com maior equidade.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK. Considerou-se as limitações das evidências clínicas e econômicas apresentadas, especialmente em relação à população alvo, dificultando extrapolar a recomendação conforme proposta submetida pelo demandante.

Apresentação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano subcutâneo para a prevenção de rotina do angioedema hereditário tipos I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Título do Tema: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano subcutâneo para a prevenção de rotina do angioedema hereditário tipos I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo **pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.**

Tecnologia: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano subcutâneo (C1-INH SC).

Indicação: Prevenção de rotina do angioedema hereditário (AEH) tipos I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: CSL Behring Ltda.

Apresentação: Colaboradoras do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A colaboradora da Fiocruz lembrou que a Conitec recomendou a não incorporação do C1-INH SC para pacientes com contraindicação ou refratariedade ao danazol, devido à alta razão de custo utilidade incremental (RCUI), de aproximadamente R\$ 38,6 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), e ao impacto orçamentário estimado em cerca de R\$ 3,6 bilhões em cinco anos, durante a 124ª Reunião Ordinária, em 09 de novembro de 2023; informou que o AEH é uma doença rara, de herança autossômica dominante relacionada à deficiência ou disfunção do inibidor de C1 esterase, que a tecnologia é responsável por controlar a ativação descontrolada do sistema imune, prevenindo danos inflamatórios e interferindo na permeabilidade vascular, e que os edemas que surgem costumam ser dolorosos e debilitantes, afetando qualquer parte do corpo, inclusive a laringe em quase metade dos pacientes ao longo da vida; fez saber que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do AEH recomenda a prevenção primária, que consiste na identificação, redução e eliminação dos fatores desencadeantes de crise, como infecções e estresse, e na utilização de medicamentos, como alguns anti-hipertensivos e hipoglicemiantes orais e os estrogênios, e a terapia farmacológica profilática com danazol e de crises agudas com inibidor de C1 esterase intravenoso (C1-INH IV) e icatibanto em âmbito hospitalar; esclareceu que as evidências clínicas são oriundas de nove estudos relacionados com o ensaio clínico randomizado controlado por placebo COMPACT e a sua extensão COMPACT OLE, ambos de baixo risco de viés, que o C1-INH SC, nas doses de 40 e 60 UI/kg, demonstrou redução de número de ataques por mês, redução em ataques, menor uso de tratamento de resgate por mês, maior redução de mais de 50% de ataques, menos ataques ao longo do estudo, redução na gravidade das crises, menor crise laríngea, sendo que na apresentação de 60 UI/kg não houve, melhor qualidade de vida, maior presença de eventos adversos, principalmente reação no local da injeção e infecção no trato respiratório superior, sendo a maioria leve e de resolução espontânea, um caso de evento adverso grave devido à urosepse, duas descontinuações de tratamento devido à urticária e à elevação de transaminases e que a certeza da evidência foi graduada como alta; ressaltou que o preço proposto do C1-INH SC de 2,000 UI pelo demandante foi de R\$ 6.753,88, correspondendo ao desconto de 34,27% sobre o PMVG 18%, e que o custo do tratamento mensal, com base no peso médio dos pacientes e com duas doses semanais, em adultos (4.000 UI) é de R\$ 108.068,08 e em crianças (2.000 UI) é de R\$ 54.031,04; destacou que a avaliação econômica (AvE), com horizonte temporal até a idade de 85 anos dos pacientes e frente ao melhor cuidado padrão, apontou uma RCUI de R\$ 5.440.724 sem uso de C1-INH IV nas crises agudas e de R\$ 4.598.944 com uso de C1-INH IV nas crises agudas em pacientes a partir de 8 anos de idade, uma RCUI de R\$ 2.478.669 sem uso de C1-INH IV nas crises agudas e de R\$ 1.964.772 com uso de C1-INH IV nas crises agudas em pacientes de 8 a 17 anos de idade e uma RCUI de R\$ 5.103.425 sem uso de C1-INH IV nas crises agudas e de R\$ 4.313.831 com uso de C1-INH IV nas crises agudas em pacientes gestantes e lactantes e que o danazol deveria ter sido o comparador para os pacientes sem contraindicação na AvE como previsto na Lei nº 14.313/2022, apesar da justificativa do demandante do danazol ser *off-label*; realçou que a análise de impacto orçamentário incremental considerou 526 pacientes do SUS (70%) no primeiro ano a 538 pacientes SUS (70%) no quinto ano no cenário base, embora possivelmente seja um número subestimado devido à sobreposição de pacientes registrados na

Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (Abranghe) e pacientes que procuram tratamento (80%), uma população que variou de 93 a 95, maiores de 8 anos e intolerante ou refratários ao danazol, de 82 a 83, entre 8 e 18 anos, e de 143 a 140, gestantes e lactantes, nos cenários alternativos, o melhor cuidado padrão como comparador e o *market share* de 100% já no primeiro ano e de 50% no primeiro a 90% no último ano, que o custo anual do tratamento variou de cerca de R\$ 1,0 milhão a R\$ 1,2 milhão, a depender do cenário alternativo, e que os resultados foram de aproximadamente R\$ 3,3 bilhões a R\$ 2,3 bilhões em cinco anos no cenário base, a depender do *market share*, e de cerca de R\$ 613,2 milhões a R\$ 429,9 milhões, R\$ 427,2 milhões a R\$ 299,1 milhões e R\$ 917,2 milhões a 640,9 milhões em cinco anos, a depender do cenário alternativo e do *market share*, e mencionou que não foram identificadas recomendações do C1-INH SC para a indicação proposta pelas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e que o demandante não apresentou uma análise comparativa de eficácia entre o C1-INH SC e o danazol e evidências de efetividade e segurança do C1-INH SC em gestantes e lactentes. Questionada, a colaboradora da Fiocruz ponderou que poderia ser realizado uma comparação indireta do C1-INH SC frente ao danazol, apesar deste comparador ser *off label* no Brasil, por estar recomendado no PCDT do AEH, que há estudos que demonstram eficácia do danazol para a indicação proposta, que o danazol é utilizado em outros países na profilaxia do AEH, que a indicação em bula de um medicamento é de iniciativa da empresa fabricante e que o C1-INH SC se mostrou eficaz, mas que também precisa ser comparado ao danazol que está disponível no SUS, mesmo não sendo padrão ouro. A colaboradora do DGITS expôs que foram identificadas seis tecnologias para a indicação proposta, o berotralstate, de uso oral, registrado na Anvisa e com recomendação favorável pela agência de ATS do Reino Unido e do Canadá, inclusive com possibilidade de custo anual de tratamento inferior ao do C1-INH SC, e o garadacimabe, de uso SC, ambas com estudos em andamento envolvendo crianças maiores de 2 anos e com previsão de término neste ano, o donidalorsen, o navenibart, o deucrictibanto e a molécula NTLA-2002 para terapia gênica, que ainda estão em estudos de fase 3. A representante da SECTICS informou que o candidato inscrito na perspectiva do paciente não correspondia às especificidades da demanda e que a busca ativa identificou um candidato, mas que não podia participar de todo o processo. A médica especialista convidada pelo DGITS clareou que o danazol está recomendado pelo PCDT de AEH desde 2009. Questionada, a colaboradora da Fiocruz confirmou a redução do impacto orçamentário e a ampliação da população elegível da demanda atual frente à de 2023 e ressaltou que os estudos COMPACT e COMPACT OLE incluíram as gestantes nos critérios de exclusão. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec refletiu sobre: (i) as evidências clínicas são favoráveis ao C1-INH SC; (ii) a avaliação econômica apontou estimativas elevadas, inclusive nas faixas etárias menores; (iii) o impacto orçamentário apresentou resultados incrementais significativos em todos os cenários; (iv) a dificuldade em disponibilizar novos medicamentos para profilaxia aos pacientes com AEH diante dos aspectos econômicos apresentados e (v) os preços propostos, de uma maneira geral, não têm se mostrado adequados para o SUS, mesmo diante dos benefícios que as tecnologias demonstram.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano subcutâneo para a prevenção de rotina do angioedema hereditário tipos I e II em crianças a partir de 8 anos e adultos, incluindo pacientes contraindicados ou que apresentaram falha ao tratamento com danazol. Considerou-se as elevadas estimativas da razão de custo-efetividade incremental e do impacto orçamentário.

Apreciação inicial da rosuvastatina para a redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular.

Título do tema: rosuvastatina para redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular

Tecnologia: rosuvastatina

Indicação: redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular.

Solicitação: incorporação.

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

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

Observação: Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial

ATA: Inicialmente, a representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) apresentou a prevalência de doenças cardiovasculares no Brasil, estimada em 6,1%, resultando em aproximadamente 397.993 mortes relacionadas. Em seguida, foi enfatizado o papel das medidas farmacológicas e não farmacológicas na prevenção e controle dessas doenças, particularmente o uso de estatinas, como atorvastatina e rosuvastatina, e as tecnologias da classe dos fibratos (benzafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila). Foi citado que as diretrizes nacionais e internacionais preconizam a utilização de estatinas de alta intensidade, como a atorvastatina (40-80 mg) e a rosuvastatina (20-40 mg). Os principais desfechos desta avaliação incluíram eventos cardiovasculares adversos graves e perfis lipídicos, enquanto a segurança e a qualidade de vida relacionada à saúde foram desfechos secundários. A análise envolveu 22 estudos primários, com um estudo significativo indicando ausência de diferença em eventos cardiovasculares graves entre rosuvastatina e atorvastatina. Os resultados indicam que a rosuvastatina é estatisticamente superior à atorvastatina em relação à melhora do perfil lipídico, com confiança moderada a alta nas evidências que sustentam esses achados. Para a análise econômica,

adotou-se um horizonte temporal *lifetime*, as medidas de efetividade foram Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY) e Anos de Vida (AV), e o modelo escolhido foi o Modelo de Markov. Foi demonstrado que a rosuvastatina oferece maiores benefícios clínicos a um custo total menor, demonstrando um perfil de custo-efetividade dominante. A metodologia para o impacto orçamentário inclui análises de sensibilidade e projeções baseadas nos padrões históricos de uso de atorvastatina na população brasileira. As projeções indicam que a introdução da rosuvastatina pode impactar em 1,95 milhão a 3,90 milhões, dependendo da taxa de difusão. Avaliações adicionais de agências internacionais revelam que, embora algumas apoiem a tecnologia para prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, outras, como a agência escocesa, não recomendam seu uso devido à análise econômica insuficiente. Em seguida, a representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) apresentou o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para a rosuvastatina e ezetimiba. Após consulta no ClinicalTrials, Cortellis e Anvisa, foram identificadas catorze tecnologias, dentre as quais duas já possuem registro nas principais agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS): Inclisirana (aprovada na Anvisa em 2023) no qual para esta tecnologia, os custos anuais incorridos com o tratamento do paciente é de cerca de R\$ 8.193,16 no primeiro ano e de R\$ 18.795,44 a partir do segundo ano; a segunda tecnologia é o ácido bempedoico, está sem registro no Brasil mas com registro no *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA). Uma tecnologia (tafolecimabe) encontra-se na fase quatro dos estudos e possui registro apenas na Agência de ATS Chinesa. As demais tecnologias ainda estão na fase três dos estudos e atualmente não possuem registro nas agências de ATS. Após questionamento pela representante do DGITS, o especialista convidado da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) destacou que muitos pacientes não atingem seus objetivos de tratamento devido às limitações dos medicamentos disponíveis e enfatizou os potenciais benefícios da mudança para a rosuvastatina (foi elucidado que 40 mg de sinvastatina trariam benefícios semelhantes à rosuvastatina), o que pode levar a uma maior tolerância e melhores resultados de saúde para uma população maior. Além disso, o especialista também reforçou as implicações de custo de manter os pacientes com medicamentos de alto custo e exames laboratoriais necessários, argumentando que uma análise de custos abrangente pode revelar despesas gerais mais elevadas. Em seguida, iniciou-se a apresentação da perspectiva do paciente, na qual o representante foi sorteado após inscrição na Chamada Pública nº 14 de 2025 (aberta entre os dias 10 a 19 de março de 2025). Ao iniciar sua fala, o paciente relatou que descobriu estar com colesterol e triglicerídeos elevados após doar sangue em São Paulo (SP). Desde então, foi prescrita rosuvastatina (há cerca de 8 anos), e nos últimos seis meses, foi prescrito pela médica endocrinologista que o acompanhava o ezetimiba. Para o paciente, é importante a disponibilização da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), visto o custo elevado atrelado a ela. Após questionamento pela representante do DGITS, o paciente relatou que, com o uso da tecnologia, foi observada redução dos níveis de colesterol, demonstrada pelos exames de rotina. Após questionamento pela representante do DGITS, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) reforçou que a atorvastatina e a pravastatina encontram-se no Grupo II do Componente Especializado

da Assistência Farmacêutica (CEAF). O representante do CONASS questionou se todas as estatinas estão no mesmo nível de cuidado, de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), pois, caso estejam, seria necessário incluir na análise uma avaliação econômica utilizando a pravastatina e a sinvastatina. A representante do DGITS, por sua vez, esclareceu que o PCDT não possui um algoritmo de tratamento preciso, mas recomenda que a escolha da estatina seja influenciada pelo risco cardiovascular do paciente, ressaltando que, embora a rosuvastatina ofereça opções adicionais, as questões de acesso estão fora do escopo do PCDT. Também foi destacado que a sinvastatina é a única tecnologia do componente básico e que a única estatina de alta potência atualmente disponível é a atorvastatina. Adicionalmente, foi relatado que, na reunião de escopo do PCDT, levantou-se a necessidade de outra tecnologia de alta potência e, por isso, foi solicitada a avaliação da rosuvastatina pela CONITEC. A representante do DGITS também reforçou que, em 2021, algumas estatinas sem registro vigente foram excluídas, o que reforça a necessidade da avaliação de novas tecnologias. Além disso, foi citado que o Ministério da Saúde (MS) adota o escore *Heart* para calcular o risco cardiovascular e que se torna necessária a adoção de novas estratégias na atualização do PCDT para manejo de metas, visando à redução do risco cardiovascular em pacientes que não respondem adequadamente às estatinas disponíveis. O representante do CONASS reforçou que não há restrição no PCDT para o uso de estatinas de baixa potência em pacientes de alto risco e destacou a importância destas no modelo econômico, uma vez que, embora estatinas mais potentes, como a rosuvastatina, possam ajudar a atingir as metas de colesterol de forma eficaz, opções menos potentes, como a sinvastatina, ainda podem fornecer alguma proteção para pacientes sem acesso a medicamentos mais potentes. A representante do DGITS corroborou com a ideia de que os dados disponíveis não conseguem inferir a porcentagem da população considerada de alto risco pela escala que utilize sinvastatina de baixa potência, uma vez que, por exemplo, não existem dados de dispensação para esta tecnologia. Diferentemente disso, espera-se que seja menos provável que pacientes de baixo risco utilizem atorvastatina, uma vez que existem critérios de dispensação estabelecidos pelo CEAF. O representante do CONASS reforçou que o que define o risco cardiovascular é a meta do colesterol e não o tipo de estatina. Foi elucidado que indivíduos classificados como de alto e muito alto risco para eventos cardiovasculares podem necessitar de medicamentos como a atorvastatina; entretanto, há aqueles que conseguem reduzir o risco atingindo a meta com sinvastatina de baixa potência, não sendo necessária a utilização de estatinas de alta potência no tratamento. Após questionamento pelo representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES), a representante do NATS destacou que indivíduos classificados como de alto e muito alto risco para eventos cardiovasculares podem necessitar de medicamentos como a atorvastatina (evidência de baixa qualidade), enquanto aqueles que conseguem reduzir o risco podem não precisar mais desse tratamento. Além disso, também foi abordado que foi realizada a avaliação da relação custo-efetividade de medicamentos como rosuvastatina e ezetimiba, com foco nas alterações do perfil lipídico como um desfecho estatístico e clínico significativo. Foi destacado ainda que, durante o período de seleção dos estudos, não foram identificadas evidências de comparação direta entre a rosuvastatina e outras estatinas de baixa potência, apenas com a atorvastatina. Em seguida, a representante da Associação Médica

Brasileira (AMB) relatou que a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (publicada em 2017) destaca a necessidade de diferentes intensidades de tratamentos hipolipemiantes para a redução do colesterol alto. Além disso, a diretriz categoriza essas estatinas em termos de seu uso em tratamentos de moderada e alta intensidade para pacientes com diferentes níveis de risco cardiovascular. A representante também refletiu sobre a aplicação e a disponibilidade desses medicamentos no mundo real, conforme observado em vários setores da saúde. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) relatou que, em um levantamento prévio realizado pelo CONASEMS entre 2018 e 2019, chegou-se ao dado de que, até 2019, a sinvastatina corresponde a cerca de 68% das compras, a atorvastatina a cerca de 13,7% e a rosuvastatina a cerca de 16,6% das compras. Além disso, o preço médio de aquisição da sinvastatina é de cerca de 6 centavos, sendo significativamente mais barata que a atorvastatina (preço médio de R\$ 0,29), que custa pelo menos cinco vezes mais, afetando o acesso e as decisões de tratamento. O representante do CONASS enfatizou os desafios da prescrição de medicamentos na atenção primária, onde a sinvastatina é predominantemente usada para prevenção primária, enquanto a atorvastatina é reservada para prevenção secundária em pacientes de maior risco. Apesar dos potenciais benefícios da atorvastatina na prevenção de problemas cardiovasculares, as restrições financeiras e o modelo de saúde atual dificultam sua inclusão mais ampla na atenção primária. Adicionalmente, foi sugerida a necessidade de avaliações mais abrangentes e comparações econômicas para ampliar o acesso a tratamentos mais eficazes em ambientes de atenção primária, destacando a necessidade de melhor organização e alocação de recursos dentro do sistema de saúde. Em seguida, a representante do DGITS fez um panorama geral das discussões realizadas, elucidando a necessidade de revisar o relatório sobre o uso de estatinas no tratamento de pacientes, com foco específico em estatinas de alta potência, como a atorvastatina, e sua acessibilidade para pacientes de alto risco. A representante enfatizou a importância de incluir comparações com outras estatinas, como a sinvastatina, no relatório para melhor embasar futuras decisões sobre saúde. O representante do CONASEMS ratificou a fala e reforçou os desafios do acesso dos pacientes a esses medicamentos. A representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) relatou a necessidade de incorporar ferramentas de avaliação de risco, como a calculadora de *Heart*, nas diretrizes, visto a importância de se categorizar pacientes de alto risco. Foi discutido que há um consenso de que um protocolo e vias de acesso bem estruturados são essenciais para uma prevenção primária eficaz, observando que a atorvastatina apresenta uma opção mais segura para pacientes que necessitam de tratamento de alta potência. A representante da SAPS também elucidou a necessidade de diretrizes mais bem definidas dentro do PCDT para melhorar o acesso e os desfechos clínicos. Após questionamento pela representante do Comitê de Medicamentos dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), a representante do NATS informou que o estudo apresentou a eficácia dos desfechos cardiovasculares de forma agrupada (mortalidade devido a causa cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). O representante do CONASS relatou a eficácia das estatinas, destacando que, embora pacientes de alto risco possam se beneficiar mais com esses medicamentos, os pacientes de menor risco ainda podem apresentar resultados positivos. No entanto, é preciso ter cuidado para

garantir que opções mais potentes estejam disponíveis, sem desconsiderar outros tratamentos eficazes. Também foi sugerida uma análise e consideração cuidadosas dos protocolos de tratamento para maximizar o atendimento ao paciente. Além disso, o representante do CONASS argumentou que, embora ambos os medicamentos possam proporcionar uma redução substancial do colesterol, seu desempenho não é superior ao da sinvastatina se a mesma meta de colesterol LDL for atingida. Foi destacada a importância de calcular o risco cardiovascular para adequar a agressividade do tratamento e otimizar os resultados dos pacientes. A representante do DGITS reforçou que, durante a triagem dos estudos incluídos, não foi identificada a comparação direta entre a rosuvastatina e a sinvastatina. O representante do CONASS, por sua vez, fez uma contribuição de que o conceito de tratamento agressivo versus moderado é enfatizado, sugerindo que uma abordagem mais intensiva produz benefícios adicionais principalmente em populações de alto risco. No entanto, os dados que comparam estes medicamentos carecem de clareza, especialmente no que diz respeito à sinvastatina, indicando que as diretrizes de tratamento devem ser interpretadas de forma flexível e não como mandatos rígidos. A representante do DGITS compilou as sugestões pontuadas, reforçando a necessidade de uma análise econômica completa, incluindo comparações de preços e custo-efetividade desses medicamentos. O representante do CONASEMS destacou a importância de considerar diversas opções em vez de focar apenas na atorvastatina, visto que todas as estatinas podem reduzir significativamente os níveis de colesterol LDL em pacientes de alto risco. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) destacou que existem diversos fabricantes registrados para produzir rosuvastatina no Brasil, sugerindo que a concorrência pode levar à redução de custos. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) levantou preocupações sobre a acessibilidade a medicamentos atuais, como a atorvastatina, indicando que quaisquer novas opções de estatina também devem abordar os desafios existentes no acesso dos pacientes para serem genuinamente eficazes. De modo geral, foi ressaltada a necessidade de consideração cuidadosa tanto das evidências clínicas quanto dos fatores econômicos na formulação de recomendações de medicamentos. O representante do CONASS elucidou novamente a importância de avaliar esses tratamentos não apenas com base em seus efeitos imediatos, mas também considerando impactos orçamentários mais amplos e a filosofia geral do SUS. Além disso, foi destacado o contexto histórico desses medicamentos, a confusão sobre a necessidade de tratamento agressivo para pacientes com colesterol levemente elevado e a necessidade de considerar análises econômicas envolvendo as demais estatinas antes da deliberação. Houve um consenso entre diversos membros do Comitê sobre trazer mais dados para a próxima reunião, a fim de informar e orientar suas recomendações de forma eficaz. A representante do NATS reforçou o argumento citado anteriormente de que foram realizadas algumas buscas de estudos primários na comparação da tecnologia avaliada com outras estatinas, e não foram identificados estudos com comparação direta. Portanto, em caso de solicitação de informações adicionais para essas comparações, as evidências trariam comparações indiretas. Além disso, a representante destacou que, na reunião de escopo do PCDT, o intuito da avaliação da rosuvastatina não é substituir a tecnologia já disponível no SUS, mas sim ser uma opção adicional de tratamento no manejo de pacientes que não estão atingindo a meta estabelecida com as tecnologias

atualmente disponíveis. A representante também elucidou possíveis dificuldades em discriminar a população de alto risco que atualmente utiliza a sinvastatina no SUS. O representante do CONASS sugeriu utilizar a distribuição do colesterol na população geral e avaliar, pelas evidências, a proporção de pacientes de alto risco que seriam beneficiados com a estatina de baixa potência. Outra sugestão abordada seria a possibilidade de focar a análise em evidências clínicas de resultados adversos maiores (como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio) do tratamento, em vez de apenas na redução dos níveis de colesterol. A representante do DGITS, por fim, destacou a necessidade de uma análise completa de cenários, principalmente levando em consideração as práticas atuais no manejo da redução do colesterol no SUS e de possíveis ajustes nos protocolos de tratamento com base em evidências clínicas, indicando o desejo de uma abordagem ponderada antes da consulta pública ou tomada de decisão. Os representantes do CONASS e do CONASEMS reiteraram a fala anterior e reforçaram a importância de trazer os dados solicitados durante a discussão para uma nova análise. Por fim, os membros do comitê discutiram que os ajustes solicitados para a rosuvastatina se estenderiam para a avaliação do medicamento ezetimiba, que seria pautado em seguida. A representante do DGITS reforçou que não seria possível estimar a população beneficiada pela tecnologia por demanda aferida, mas sim por demanda epidemiológica. O membro do CONASS faz menção a estudos anteriores sobre tratamento intensivo versus moderado do colesterol com estatinas, destacando uma redução relativa em eventos cardiovasculares. Por fim, o Comitê de Medicamentos da Conitec solicitou informações adicionais para a próxima reunião a fim de subsidiar a decisão preliminar com os tópicos abordados durante a discussão.

Recomendação preliminar: Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 02 de abril de 2025, solicitaram informações adicionais considerando a população adicional de alto risco, em uso das demais estatinas de baixa potência, que se beneficiariam com o uso da rosuvastatina.

Apreciação inicial do ezetimiba para a redução do risco cardiovascular em indivíduos com alto e muito alto risco cardiovascular.

O referido item foi retirado de Pauta.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
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
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Miyuki Goto	AMB
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

03 de abril de 2025.

Apreciação inicial do cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

Título do tema: cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

Tecnologia: cloridrato de fingolimode.

Indicação: Tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naíves.

Solicitação: Ampliação de uso.

Demandante: EMS.

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Estadual do Rio de Janeiro -NATS-IMS/UERJ e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: Inicialmente, a colaboradora do Nats contextualizou a condição clínica, seus aspectos epidemiológicos e o diagnóstico no Brasil. Ressaltou que a tecnologia em questão está preconizada no tratamento atual da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) de baixa a moderada atividade, na segunda linha de tratamento, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou ainda resposta subótima a qualquer medicamento da 1ª linha. Mencionou também que o demandante informa que há uma necessidade médica não atendida no tratamento da EMRR de baixa ou moderada atividade, na qual há falta de adesão ao tratamento preconizado, relacionado principalmente a vida de administração e efeitos adversos. Na sequência, foi apresentado o preço proposto pelo demandante, no valor de R\$ 8,71, correspondente ao preço praticado no pregão 136/2023 – UAS: 250005-conduzido pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde. Quanto à busca por evidências, foi preconizado a inclusão de Revisões Sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados, com metanálise direta ou em rede. A certeza da Evidência para os desfechos relacionados aos efeitos desejáveis da tecnologia variou de muito baixa a moderada, principalmente em razão do rebaixamento nos domínios de evidência indireta e risco de viés. No que diz respeito aos efeitos indesejáveis, especificamente aos eventos adversos graves, a certeza de evidência foi considerada baixa, destacando-se que as penalizações decorrem, sobretudo, das comparações indiretas, ausência da menção da fase da doença e da inexistência de diferença estatística. Como limitações das evidências clínicas, ressaltou-se a falta de distinção quanto ao grau de atividade da doença, bem como o fato de todas as revisões sistemáticas com metanálises incluídas se basearem em comparações indiretas. Na avaliação econômica, foi destacado que a população considerada compreendia pacientes adultos portadores de EMRR, sem histórico de doença ativa. O horizonte temporal adotado foi ao longo de toda vida, a partir de 44 anos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Na análise de custo-efetividade, o cloridrato de fingolimode demonstrou-se dominante, apresentando maior efetividade e menor custo em comparação à betainterferona alfa; betainterferona beta, glatirâmer e a teriflunomida. A análise de sensibilidade não alterou a condição do fingolimode, que manteve sua dominância em relação aos comparadores previamente mencionados. No entanto, quando comparado ao fumarato de dimetila, o fingolimode apresentou-se como uma alternativa dominada, com uma diferença na qualidade de vida de apenas -0,01 (incremental). Na análise de sensibilidade, a probabilidade de o fingolimode ser considerado custo-efetivo manteve-se em torno de 50% em ambas as comparações mencionadas. Na análise do impacto orçamentário, adotou-se o modelo de demanda aferida, considerando a população estimada para o uso dos medicamentos de primeira linha. A projeção de market share

para a incorporação do fingolimode variou de 12,4% no primeiro ano, alcançando 67,5% no quinto ano. No cenário projetado, o impacto orçamentário indicou economia de R\$58.068.644 ao longo de 5 anos. Por fim, ressaltou-se que os resultados devem ser interpretados com cautela, visto que os dados de eficácia provêm de ensaios clínicos de curto prazo, sem refletir a efetividade ao longo do curso da doença. No monitoramento do horizonte tecnológico, apresentado por técnica do DGITS, foram identificadas nove tecnologias, das quais três já receberam aprovação em outras agências, a saber: ozanimode; ponesimode e ublituximabe. Em fase de pesquisa clínica ou pré-registro, encontram-se seis tecnologias: tolebrutinibe; frexalimabe; fenebrutinibe; remibrutinibe; vidofludimus cálcico e orelabrutinibe. As tecnologias apresentadas no MHT não possuíam critérios específicos quanto à definição da linha de tratamento e ao grau de atividade da doença. Na perspectiva do paciente, o representante titular, de 43 anos, residente de Minas Gerais e diagnosticado com Esclerose Múltipla em 2022, compartilhou sua história com a doença. Relatando que os primeiros sintomas apresentados foram visão embaçada, paralisia facial e posteriormente, dormência. O primeiro surto ocorreu em 2022, e, após investigação com um especialista recebeu o diagnóstico. Após três meses do diagnóstico o tratamento com tecnologia avaliada, não apresentando mais surtos desde então. Em relação à administração do fingolimode, relatou que toma uma cápsula por dia, recebida pelo SUS. Em resposta à questionamentos do plenário, esclareceu que não teve efeitos colaterais e que exerce normalmente suas atividades profissionais. Quanto à primeira dose do fingolimode, informou que passou por um monitoramento realizado pelo próprio sistema de saúde, durante o qual permaneceu por sete horas em observação, visando prevenir possíveis intercorrências. Sobre o acesso ao medicamento, o paciente explicou que o processo foi administrativo e que o médico optou pelo início do tratamento com o fingolimode devido à gravidade das lesões apresentadas. Por fim, esclareceu que usa exclusivamente o fingolimode e que, após início do tratamento, não apresentou novos surtos. Após a participação do paciente, destacou-se que o estado de Minas Gerais adota um protocolo complementar que prevê a disponibilização do fingolimode como opção de tratamento de primeira linha. Essa prática difere do que é atualmente preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no qual o fingolimode é recomendado como tratamento de segunda linha. Foi solicitado à Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde que indicasse o medicamento mais utilizado no SUS para primeira linha da EMRR. De acordo com dados obtidos da Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis), o fumarato de dimetila representou 44% dos pacientes novos em tratamento a EMRR, configurando-se como o medicamento de primeira linha mais utilizado no âmbito do SUS. Aberta a discussão no plenário, o representante do CONASS observou que a proposta em análise parece visar à ampliação das opções terapêuticas de primeira linha, cabendo ao médico assistente a escolha do tratamento mais adequado para cada paciente. Destacou que o medicamento aparenta ser eficaz e, em diversas situações, custo-efetivo. No entanto, enfatizou que a avaliação de custo-efetividade exige clareza, especialmente quando se trata da alegação de dominância, uma vez que a superioridade do medicamento pode ser questionada, dado que as evidências disponíveis são indiretas. Por outro lado, apontou que, para fins de comprovação de não inferioridade, as comparações indiretas tendem a ser mais

aceitáveis. Diante disso, levantou o seguinte questionamento: o medicamento é considerado mais econômico por ser efetivamente mais barato, ou há, de fato, uma diferença em termos de eficácia? A representante dos Nats destacou que a superioridade em termos de eficácia mostrou-se importante, principalmente em relação à taxa de surtos e surtos anuais. A única diferença não identificada foi em relação a progressão da incapacidade, neste caso, a tecnologia pode apresentar efeito, não apresentar efeito ou ser equivalente aos demais tratamentos. No entanto, quanto às taxas de surtos, os dados disponíveis demonstram maior grau de confiança nos resultados. Foi ainda levantado um questionamento sobre o uso do termo "troca" no título da proposta, considerando que se trata da ampliação de opções para o tratamento de primeira linha. Esclareceu-se que o termo "troca" poderia induzir à ideia de intercambialidade entre medicamentos, o que não se aplica ao caso, já que os fármacos em questão não são biossimilares nem genéricos. Em resposta ao plenário, a equipe do NATS esclareceu que o valor de R\$ 8,71 se refere ao preço praticado em pregão público de compra centralizada. Ademais, informou que a Análise de Impacto Orçamentário (AIO) foi conduzida com base no modelo de demanda aferida, considerando, para os cálculos, a distribuição estimada dos medicamentos atualmente utilizados como primeira linha no tratamento da EMRR. O representante da Secretaria de Atenção Especializada da Saúde observou que é implícito que o pleito busca posicionar o fingolimode como opção de primeira linha no tratamento da EMRR. Sugeriu que o uso do termo "troca" por parte do demandante possivelmente decorra do fato de o PCDT prever a possibilidade de substituição entre diferentes alternativas terapêuticas de primeira linha, ainda que pertencentes a distintas classes farmacológicas. Ressaltou a importância de retomar as razões clínicas que fundamentaram, à época, a decisão de posicionar o fingolimode como tratamento de segunda linha para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade. Apontou que a tecnologia demonstrou superioridade em relação as formulações injetáveis nos desfechos avaliados, mas apresenta um custo superior e foi dominado pelo fumarato dimetila. Quando questionado sobre a economia gerada após a incorporação do fingolimode, englobando a diminuição do market share do fumarato dimetila que o domina, o Nats pontou que a previsão do impacto orçamentário considera a substituição das formulações injetáveis, principalmente o interferon, cujo custo é superior ao do fingolimode. Destacou ainda que, nas projeções realizadas, o market share do fumarato dimetila se mantém quase constante. Em relação ao fumarato dimetila ter sido considerado mais efetivo, esclareceu-se que essa superioridade ocorreu por uma margem muito estreita. Na análise de sensibilidade, observou-se que pequenas variações nos parâmetros de efetividade fazem com que o fingolimode deixe de ser dominado pelo fumarato dimetila. Ou seja, a dominância observada inicialmente não se manteve nas análises de sensibilidade, indicando que os resultados são sensíveis a pequenas mudanças nos dados de entrada. O representante da Anvisa pontuou que a beta-interferona apresenta um conjunto de eventos adversos bem complexos, enquanto o fingolimode está relacionado a comodidade posológica. Na sequência, a representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) levantou questionamentos quanto à escolha do valor de R\$ 8,71 para realização das análises econômicas, considerando a existência de variação de preços praticados. Em resposta, a representante do DGITS esclareceu que o fingolimode é de compra centralizada e que o valor de R\$ 8,71 é o valor

do contrato atual do Ministério da Saúde, que vem sendo praticado atualmente e que não foi proposto, pelo demandante, um desconto em cima do valor já praticado. Quanto aos demais valores observados na base do Banco de Preços em Saúde (BPS), pontuou que podem se referir a situações distintas. Portanto está correto o uso desse valor de compra centralizada (R\$ 8,71). Além disso, foi mencionado que os valores atípicos identificados na base do BPS podem decorrer de erros de cadastro, sendo importante lembrar que há legislação vigente que regula e fiscaliza esse tipo de inconsistência no país. Em termos de evidência, foi destacado que o fumarato de dimetila demonstra superioridade e, além disso, apresenta um custo mais baixo. A representante dos NATS, por sua vez, ressaltou que o fingolimode pode ser mais eficaz, igualmente eficaz ou menos eficaz, ou seja, todas as possibilidades são viáveis, dependendo da análise dos dados. O representante do Conass, questionou em que medida a premissa de superioridade influenciou a dominância e a situação favorável do fingolimode sob a ótica de custo-efetividade, além de questionar a possibilidade da tecnologia não ser custo-efetiva. Em resposta, o representante do Nats destacou que quando a análise de sensibilidade não confirma completamente a dominância, esse valor não é absoluto. Explicou que a diferença entre o fingolimode e o fumarato de dimetila é muito pequena, e que a análise de sensibilidade não confirmou a dominância, portanto esse valor deve ser visto com cautela. Foi pontuado, pelo Nats, que a probabilidade da tecnologia não ser custo efetiva ficou abaixo de 50%, na análise de sensibilidade probabilística. E que a análise de sensibilidade é incapaz de garantir afirmação absoluta e que se trata de limitações da análise que são impossíveis de superá-las com esse tipo de metodologia, portanto conclui-se que existe uma probabilidade grande dele ser custo efetivo. Foi esclarecido, por representante do DGITS, que a incorporação do fingolimode como tratamento de segunda linha ocorreu após falha terapêutica com beta-interferona ou glatirâmer, e que os demais medicamentos recomendados como primeira linha foram incorporados posteriormente. A especialista explicou que, no momento do diagnóstico, o paciente encontra-se com a inflamação mais intensa, e o primeiro surto indica que a inflamação atingiu um nível tão elevado que o cérebro já não possui mais "resiliência". Destacou a dificuldade de utilizar medicamentos de baixa potência em fases tão inflamatórias da doença, especialmente considerando que, atualmente, dispomos de opções terapêuticas de alta potência. Mencionou ainda que, ao longo do tempo, surgiram opções terapêuticas mais vantajosas, tanto pela conveniência da administração, quanto pela facilidade de armazenamento e logística. Com a introdução do fingolimode, discutiu-se a possibilidade de substituir os interferons, destacando-se a simplicidade da monitorização do medicamento, o que o torna uma proposta atraente. Contudo, ressaltou-se a necessidade de avaliar sua eficácia a longo prazo, considerando a jornada do paciente. Quanto à teriflunomida como tratamento de primeira linha, destacou-se que, por ser contraindicada em gestantes, sua aplicação reduz significativamente a população elegível. Já o fumarato de dimetila, apesar de ser uma boa opção terapêutica, apresenta limitações, pois uma parcela dos pacientes não tolera o medicamento. De maneira geral, para todos os medicamentos, quanto maior a potência, maior o risco associado. No caso das crianças, o fingolimode está aprovado para uso a partir dos 10 anos, sendo os interferons a outra alternativa disponível. Para pacientes com fatores de mau prognóstico ou com histórico prolongado de sintomas,

o fingolimode se apresenta como uma boa opção. Em situações onde o paciente apresenta poucos sintomas, mas uma ressonância magnética extremamente alterada, o ideal seria optar por um medicamento com maior eficácia. Essas drogas, essencialmente anti-inflamatórias, atuam sobre a progressão da doença, que é influenciada por diversos fatores. Ter o fingolimode como primeira opção terapêutica é uma abordagem bastante interessante. Um paciente mal manejado no início do tratamento pode gerar custos elevados, e quanto mais alternativas tivermos logo no início, melhor será para todos. Ainda em relação aos custos, foi ressaltado que, por exemplo, os interferons exigem armazenamento em geladeira, enquanto o comprimido de fingolimode é mais fácil de transportar. Também foi mencionada a ausência de um biomarcador específico, destacando que, ao observar os aspectos clínicos, seria relevante ampliar as opções terapêuticas. Em resposta ao plenário, a especialista comentou que, no contexto de troca entre medicamentos de primeira linha, caso o paciente inicie o tratamento com fingolimode, uma possível alternativa de troca seria o fumarato dimetila. Ela destacou que o fingolimode é uma boa opção tanto para crianças quanto para gestantes, e enfatizou a importância de trazê-lo para a primeira linha de tratamento. Segundo a especialista, o paciente que fará uso do fingolimode é distinto daquele que utilizará o fumarato, e é relevante incluir o fingolimode como primeira escolha terapêutica. A representante do Conselho Nacional de Saúde, do segmento dos pacientes, pontuou a existência de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) ativa desde 2022 e questionou se dentro da avaliação econômica foi considerado o valor da PDP e o quantitativo considerado para PDP e para a licitação. Além disso, esclareceu que, embora essa questão não esteja contemplada nos modelos econômicos de avaliação, trata-se de uma prática estabelecida na política de saúde, com um percentual destinado à PDP (Parceria para o Desenvolvimento Produtivo) e outro à licitação. Em resposta o Nats esclareceu que não foi considerado o valor do PDP e sim o valor do contrato que o fabricante ofertou. A representante do DGITS pontuou que se houver cota os cálculos serão refeitos. Por fim, foi esclarecido que o valor de aquisição da unidade farmacêutica do fingolimode, por meio da PDP correspondeu à R\$ 35,28. Além disso, Pontou-se que atualmente há duas PDPs, cada uma com 50% do percentual de distribuição da demanda do Ministério. A representante do CNS destacou que a aplicação da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Brasil deve ser feita de acordo com o cenário real do país, e que embora exista o procedimento para encontrar o valor de referência, a realidade deve ser aplicada e que os contratos de PDPs em andamento devem ser analisados para todos os produtos que vierem a ser analisados na Conitec. Além disso, foi destacado que o valor da PDP para a tecnologia é significativamente mais alto do que o valor praticado na licitação. Pontou-se que o cálculo real do impacto orçamentário deve considerar que 50% será pago pelo PDP e os outros 50% por licitação. O Nats destacou que levando-se em consideração os 50% do PDP o gasto em 5 anos ficaria em torno de 20 milhões. Ademais foi trazido à luz da discussão o fato de assumir que a tecnologia possa não ser custo efetiva. Após toda discussão, o Plenário seguiu para deliberação, e os principais pontos abordados durante esse processo incluíram, em relação às evidências, que o fingolimode apresenta superioridade frente aos medicamentos com via de administração distintas. No entanto, a evidência não permitiu afirmar superioridade ou inferioridade sobre o fumarato dimetila, o qual, atualmente é amplamente utilizado

como primeira linha no SUS. Assim, o fingolimode seria mais uma opção dentro do tratamento de 1ª linha. O fingolimode hoje já tem novos concorrentes no mercado que estão aptos a comercializar e concorrer nos processos licitatórios. Sobre os aspectos econômicos, o preço ofertado para a tecnologia é o terceiro menor preço, dentre as drogas de primeira linha. Para a razão de custo efetividade incremental e impacto orçamentário há uma grande sensibilidade, e há variações de preço entre o valor da PDP e a licitação. Por fim, ressaltou-se que a via de administração do fingolimode é uma vantagem, pois, ao contrário dos medicamentos que necessitam de infusão intravenosa, não há a limitação da falta de centros de infusão, o que facilita o acesso e a adesão ao tratamento pelos pacientes. Ao final o Plenário concluiu que além das questões econômicas, persiste a incerteza quanto às evidências que sustentam o posicionamento da tecnologia como primeira linha. Assim, a maioria absoluta dos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec deliberou que o tema fosse encaminhado à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: Pancreatina para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina;

Título do tema: Ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina;

Tecnologia: Pancreatina, em qualquer dose (PICOS 1) e na dose de até 80.000 UI por refeição (PICOS 2);

Indicação: Esse medicamento é indicado indivíduos com insuficiência pancreática exócrina (IPE) sem esteatorreia (PICOS 1) e indivíduos com IPE (PICOS 2);

Solicitação: Ampliação;

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia quatro de setembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável: à ampliação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia; e à incorporação de pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição para pacientes com IPE. Para essa recomendação, os membros do Comitê consideraram que há incertezas relevantes sobre os aspectos clínicos e econômicos da pancreatina em ambas as indicações.

Consulta Pública (CP) nº 65/2024: disponibilizada no período de 07/10/2024 a 29/10/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 91/2024: Análise realizada pelo Instituto de Saúde Coletiva da universidade Federal da Bahia em parceria com a equipe da CITEC.

ATA: A representante da CITEC iniciou a apresentação referente às contribuições da Consulta Pública (CP), na qual houve 625 contribuições válidas. Dentre essas, 612 manifestações foram favoráveis à incorporação da pancreatina, e 212 participantes afirmaram ter experiência direta com o uso da tecnologia. Entre os principais argumentos favoráveis à incorporação, destacam-se a efetividade clínica do medicamento, citada por profissionais de saúde como responsável por reduzir a necessidade de internações, melhorar a tolerabilidade à quimioterapia e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Outro ponto recorrente foi a ausência de alternativas terapêuticas eficazes, considerando que a pancreatina seria, para muitos casos, a única opção efetiva disponível. Além disso, muitos relatos enfatizaram o impacto positivo do medicamento na qualidade de vida, produtividade e dignidade dos pacientes, com destaque para situações em que a falta de tratamento comprometia severamente a vida social e funcional de adultos em idade produtiva. Também foram mencionados argumentos sobre a possibilidade de redução de custos para o sistema de saúde, com a premissa de que o uso do medicamento pode evitar o agravamento de quadros clínicos e seus desdobramentos tanto físicos quanto emocionais. Houve ainda uma ênfase significativa na defesa do direito à saúde e na importância do acesso equitativo, com diversas contribuições apontando que o alto custo do medicamento o torna inacessível à maior parte da população, sendo necessária sua incorporação ao SUS para democratizar o acesso. No que diz respeito à experiência com a tecnologia, os usuários e profissionais relataram melhora significativa dos sintomas gastrointestinais, como diarreia, esteatorreia e dispepsia, além da recuperação do estado nutricional. Essa melhora foi especialmente observada em pacientes com comorbidades associadas, como pancreatite aguda com necrose, diabetes mellitus, neoplasias pancreáticas, doença celíaca do adulto e aqueles em pós-operatório de cirurgias pancreáticas ou bariátricas. Quanto aos aspectos negativos, foram relatadas dificuldades relacionadas ao alto custo do medicamento, aos critérios restritivos do SUS para liberação da medicação (frequentemente limitada a quadros mais graves ou com pancreatite crônica avançada), além de desafios com a posologia, especialmente no ajuste da dosagem no início do tratamento. O custo contínuo da medicação também foi mencionado como uma barreira significativa, inclusive para pacientes com planos de saúde. As contribuições também abordaram experiências com outras tecnologias utilizadas como alternativas, como suplementos vitamínicos, minerais e probióticos, além da cirurgia bariátrica. Os suplementos foram utilizados com o objetivo de corrigir deficiências nutricionais decorrentes da má absorção, com destaque para vitaminas lipossolúveis como A, D, E e K. Os probióticos foram apontados como auxiliares na regulação intestinal e na redução de sintomas gastrointestinais. Em termos de aspectos negativos, foi citada a ausência de opção terapêutica, tendo como alternativa apenas a reposição enzimática; também foram relatadas limitações, como efeito limitado no tempo, efeitos colaterais e alto custo, em relação aos aspectos negativos dos antibióticos e probióticos. A cirurgia bariátrica foi mencionada como causa da insuficiência pancreática exócrina em alguns casos, sendo

destacada a ausência de orientação adequada sobre esse risco antes da realização do procedimento. Na continuidade da reunião, a apresentação inicial sobre a análise técnica da pancreatina foi conduzida pela integrante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Inicialmente, foi declarado que os autores não possuíam conflitos de interesse relacionados ao tema. No que se refere às contribuições recebidas durante a consulta pública, observou-se que alguns estudos citados por participantes não foram incluídos na revisão sistemática realizada pelo NATS, pois 14 não atenderam aos critérios de elegibilidade quanto ao desenho metodológico, e dois se tratava de revisões sistemáticas que não respondiam às perguntas estruturadas da pesquisa. Uma contribuição da Coordenação de Farmácia Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais se posicionou de forma contrária à ampliação da dose, alegando que, diante das incertezas sobre a conduta terapêutica mais adequada, seria prudente manter a discussão aberta, especialmente considerando o potencial impacto orçamentário da medida. Também foram recebidos questionamentos da Abbot, especialmente quanto à inclusão de estudos que utilizaram formulações de pancreatina diferentes da preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente. Em resposta, o NATS esclareceu que, para responder à pergunta relacionada à ampliação do uso da pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia, foram incluídos estudos que avaliaram quaisquer formulações de pancreatina. Destacou-se a dificuldade em obter, nos estudos primários, informações detalhadas sobre a formulação e a dosagem administrada aos pacientes incluídos. Para lidar com essa limitação, foram refeitas as meta-análises referentes aos desfechos de coeficiente de absorção de gordura e excreção de gordura fecal, considerando apenas os seis estudos que avaliaram a formulação aprovada pela Anvisa e disponível no Brasil. Os resultados mantiveram-se estatisticamente favoráveis ao uso da pancreatina, com heterogeneidade nula e certeza da evidência classificada como muito baixa. Ressaltou-se ainda que, entre esses seis estudos, apenas um incluiu pacientes sem esteatorreia, sem, contudo, apresentar dados para os desfechos de interesse. Outro questionamento tratou da avaliação da certeza da evidência por meio do sistema GRADE, especificamente quanto aos domínios de imprecisão e inconsistência. A equipe técnica esclareceu que foram consideradas as publicações mais recentes do GRADE, e que, no domínio da imprecisão, a ausência de limiares de significância clínica nos desfechos avaliados justificou a adoção da linha de nulidade como critério de penalização. O último ponto abordado envolveu dúvidas sobre os estudos utilizados para responder à segunda pergunta da pesquisa (PICOS 2), referente à avaliação da dose da pancreatina entre 50.000 e 80.000 unidades. Parte das contribuições argumentou que os estudos incluídos abordavam doses elevadas, mas não exatamente dentro da faixa mencionada. A resposta técnica esclareceu que foram considerados todos os estudos que compararam diferentes doses da pancreatina, mesmo que a faixa específica proposta não estivesse integralmente contemplada, reforçando novamente a dificuldade de identificação precisa da formulação e da dose nos estudos primários. Assim, a recomendação foi fundamentada com base nas melhores evidências disponíveis na literatura científica até o momento. No que se refere à dimensão econômica, foram recebidas contribuições durante a consulta pública que destacaram o impacto do tratamento no manejo de longo prazo dos pacientes, salientando a possibilidade de redução de

custos relacionados à internação, agravamento clínico e ocorrência de complicações. Duas contribuições abordaram uma revisão sistemática que incluiu uma avaliação econômica da insuficiência pancreática exócrina, tratada em um estudo de custo-doença que comparou os custos entre pacientes com e sem essa condição. Por outro lado, alguns participantes da consulta pública enfatizaram o alto custo da tecnologia, o que poderia comprometer a adesão ao tratamento. Um dos contribuintes apontou, ainda, divergência no valor registrado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Contudo, destacou-se que os valores foram obtidos tanto no Banco de Preços em Saúde (BPS) quanto no SIGTAP, sendo observada proximidade entre os dados. Para o modelo base, adotou-se o valor do SIGTAP, enquanto o valor do BPS foi incorporado na análise de sensibilidade. A empresa Abbott também apresentou contribuição na qual abordou aspectos econômicos, destacando que a dose diária utilizada nos cálculos estava próxima da dose máxima recomendada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para insuficiência pancreática. Inicialmente, considerou-se uma dose diária de 190.000 unidades internacionais (UI), com base na prática clínica e em alinhamento com especialistas. O PCDT atual recomenda, para as três principais refeições, uma dose entre 10.000 a 50.000 UI, sendo adotado no relatório o valor de 50.000 UI para essas refeições. Para duas refeições adicionais, o PCDT indica doses de 10.000 a 25.000 UI, sendo utilizada a média de 20.000 UI, totalizando 190.000 UI/dia. Um dos contribuintes sugeriu, com base em estimativas de demanda aferida e número de usuários, que a média diária utilizada em geral pelos pacientes seria de aproximadamente 70.039 UI. Em resposta, a análise foi refeita com base nesse valor, considerando a disponibilidade das formulações de 10.000, 25.000 e 50.000 UI. Mesmo com essa alteração, a tecnologia se manteve custo-efetiva: a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), anteriormente de R\$ 18.494 por QALY ganho com 190.000 UI, passou a R\$ 8.182 por QALY ganho, com 70.000 UI por dia. O mesmo contribuinte questionou o uso da análise de custo-minimização na segunda pergunta da PICO, argumentando que o mais adequado seria uma análise de custo-efetividade. No entanto, manteve-se a abordagem de custo-minimização em razão das evidências clínicas provenientes da revisão sistemática, que não identificaram diferença significativa entre a dose padrão e as altas doses. No que se refere ao impacto orçamentário, o contribuinte também propôs uma nova estimativa com base na demanda aferida, em contraponto à abordagem epidemiológica previamente utilizada. Para a primeira pergunta da PICOS (relativa à ampliação do uso da pancreatina para pacientes sem esteatorreia), o número inicialmente estimado foi de 17.932 pacientes. A partir da demanda aferida, considerando pacientes com esteatorreia (usuários atuais de pancreatina), estimou-se um número inicial de 10.030 pacientes em 2025. Utilizando a prevalência de 33,9% de esteatorreia, foi possível estimar a população sem esse sintoma. Adicionalmente, destacou-se que a análise foi refeita com base nos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) de 2015 a 2023, foi identificado que, em 2025, o número de usuários estimado seria de 8.504 pacientes. Considerando uma dose diária média de 70.000 UI para os pacientes sem esteatorreia, o impacto orçamentário acumulado, com a estimativa inicial da população em 34.000 pacientes, seria de R\$ 133 milhões. Já conforme o cálculo do contribuinte, esse valor seria de R\$ 71,4 milhões. A partir da estimativa do SIA/SUS, o impacto seria de R\$ 68,8

milhões. Extrapolando o cálculo caso fosse considerada a dose diária de 190.000 UI, o impacto aumentaria para R\$ 314 milhões, conforme a estimativa inicial; R\$ 197,5 milhões, segundo o contribuinte; e R\$ 155,5 milhões, conforme os dados do SIA/SUS. Em relação à segunda pergunta da PICOS (incorporação de altas doses de pancreatina), o contribuinte considerou pacientes com insuficiência pancreática exócrina e esteatorreia. A partir da demanda aferida, estimou-se que 13,6% utilizavam doses superiores a 50.000 UI/dia, e que metade desses seriam elegíveis para doses altas (265.000 UI/dia). Assim, chegou-se a uma estimativa de 682 pacientes elegíveis no primeiro ano. Considerando a comparação entre a dose padrão (71.000 UI) e a dose alta, com variação de 10% a 50% de adesão, o impacto orçamentário acumulado apresentado na contribuição foi de R\$ 6 a 7 milhões. A análise foi refeita utilizando dados do SIA/SUS, estimando-se que, em 2025, haveria 1.499 pacientes elegíveis, resultando em um impacto de R\$ 9,1 milhões (com 70.000 UI/dia como dose padrão) e R\$ 979 mil (com 190.000 UI/dia como dose padrão). Foi também considerada a hipótese de incorporação da alta dose para pacientes com ou sem esteatorreia, o que resultaria em 4.421 pacientes elegíveis. Nesse cenário, o impacto acumulado seria de R\$ 26,9 milhões com 70.000 UI/dia como dose padrão e R\$ 2,8 milhões com 190.000 UI/dia. Em todos os cenários envolvendo a alta dose, considerou-se a dose diária de 265.000 UI. Como considerações finais, a Consulta Pública nº 65/2024 esteve aberta entre 7 e 29 de outubro de 2024, tendo recebido 632 contribuições, das quais a maioria foi contrária à recomendação preliminar, sendo favorável à incorporação das tecnologias ao SUS. As contribuições científicas reforçaram os benefícios clínicos da pancreatina. As metanálises foram refeitas considerando apenas a apresentação disponível no Brasil e presente no PCDT, sem alteração significativa nos resultados. A análise econômica foi atualizada com base na nova dose média sugerida (70.000 UI), reduzindo a RCEI de R\$ 18.494 para R\$ 8.182 por QALY ganho, mantendo-se o perfil de custo-efetividade. Por fim, quanto ao impacto orçamentário, os valores revisados variaram conforme o cenário e a dose adotada, oscilando entre R\$ 68,8 milhões e R\$ 155,5 milhões para a ampliação da pancreatina para pacientes sem esteatorreia, e entre R\$ 2,8 milhões e R\$ 26,9 milhões para a incorporação de altas doses em pacientes com e sem esteatorreia. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS observou que durante a apresentação foram apresentados diversos cenários avaliados em relação à dose diária da pancreatina, um ponto que havia gerado dúvidas na reunião anterior. A representante do NATS informou que em atenção às contribuições recebidas por meio da consulta pública, os cálculos de custo-efetividade e impacto orçamentário foram refeitos considerando uma dose diária de 70.000 unidades internacionais (UI). Essa estimativa teve como base uma única contribuição encaminhada pela indústria farmacêutica Abbott, que propôs especificamente esse valor de dose diária. A representante do NATS reforçou que ainda assim, para assegurar a robustez da análise, a questão foi novamente encaminhada a especialistas, com o objetivo de validar a prática clínica usual. A especialista consultada confirmou que, rotineiramente, administra-se 50.000 UI nas três refeições principais e, no mínimo, 10.000 UI nas refeições adicionais, o que totaliza aproximadamente 190.000 UI por dia. Em seguida foi dada a palavra ao especialista convidado, Dr. José Galvão Alves, representante da Associação Médica Brasileira (AMB), iniciou sua exposição destacando a

importância da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para o fortalecimento do SUS. O especialista ressaltou sua trajetória na Universidade Federal do Rio de Janeiro, na Santa Casa do Rio de Janeiro e sua atuação como presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia e da Sociedade Brasileira do Pâncreas, entidade da qual foi fundador e presidente por 25 anos. O especialista ressaltou seu envolvimento contínuo com o estudo das doenças pancreáticas e alertou para a gravidade e a negligência histórica da pancreatite crônica dentro das doenças gastroenterológicas. Ele destacou que, segundo projeções internacionais, o câncer de pâncreas deverá se tornar a principal causa de morte por câncer nos países ocidentais até 2030, sendo a pancreatite crônica um importante fator de risco. Ao abordar o tema da reunião, o especialista comentou os avanços anteriores em relação à aprovação do exame de elastase fecal, considerado um importante marco por sua eficácia superior na detecção de IPE em comparação com a análise de gordura fecal. Criticou os métodos tradicionais, como a coleta de fezes por três dias, que são pouco viáveis na prática clínica, especialmente para pacientes com diarreia intensa e dificuldades sociais. Sobre a posologia da pancreatina, esclareceu que a dose de 70.000 UI diárias não reflete a realidade da maioria dos pacientes com IPE. Essa dosagem seria indicada para casos mais graves, como pacientes com pancreatite avançada, pâncreas totalmente fibrosado, ou submetidos à pancreatectomia total, os quais representam uma pequena parcela dos casos (cerca de 5%). Segundo ele, a maioria dos pacientes com insuficiência leve a moderada, quando tratados precocemente, pode ser manejada com doses menores. Ele explicou que a dose inicial mais comum seria de 25.000 UI por refeição principal, podendo alcançar 50.000 UI em casos moderados, totalizando uma média diária de 75.000 UI considerando três refeições principais. Lanches adicionais, especialmente se ricos em gordura, podem requerer doses complementares. O especialista destacou que essas orientações estão em conformidade com as principais diretrizes clínicas internacionais, que recomendam doses mínimas de 25.000 UI, ideais de 50.000 UI, e reservam 70.000 UI apenas para casos excepcionais. Durante a discussão a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) manifestou a necessidade de esclarecimento quanto à posologia, uma vez que essa ainda era uma das principais dúvidas no momento, questionando o especialista acerca da dose recomendada para casos mais leves de insuficiência pancreática exócrina, especificamente no que se refere à quantidade de unidades por refeição e à estimativa da dose diária total. Adicionalmente, solicitou esclarecimentos quanto à aplicação dessa dosagem, perguntando se as 25.000 UI seriam indicadas apenas para refeições principais de maior volume calórico e se as outras refeições também seriam as mesmas 25.000 UI. Foi esclarecido pelo especialista que pacientes com insuficiência leve podem receber uma dose de 25.000 unidades por refeição principal. No entanto, o total diário pode atingir cerca de 70.000 unidades, dependendo da quantidade e da composição das refeições. A prescrição deve considerar a presença de três refeições principais (café da manhã, almoço e jantar), cada uma potencialmente exigindo 25.000 unidades; lanches intermediários também podem demandar suplementação, a depender da quantidade e do teor lipídico dos alimentos ingeridos, como no caso de lanches com queijo, presunto ou frituras, nos quais pode ser indicada a mesma dose. O ajuste da dose baseia-se, entre outros fatores, na dosagem de elastase fecal, que

é um marcador da função exócrina pancreática. Valores próximos a 200 indicam função preservada, enquanto valores abaixo de 100 caracterizam insuficiência grave. Por exemplo, pacientes com elastase próxima de 180 geralmente necessitam de 25.000 unidades por refeição, ao passo que aqueles com valores próximos a 100 podem requerer até 50.000 unidades. Acrescentou que além da elastase, deve-se considerar a apresentação clínica, incluindo perda de peso acentuada e presença de diabetes tipo 3C, condição associada à insuficiência exócrina mais pronunciada em decorrência da perda do trofismo pancreático pela deficiência de insulina. A conduta terapêutica deve, portanto, ser individualizada. Ressaltou-se também a importância da capacitação dos profissionais de saúde. Com a palavra, o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) dirigiu-se ao especialista e questionou se, considerando a dosagem diária usualmente observada na prática clínica para pacientes com insuficiência pancreática considerada leve, sem a presença de esteatorreia — quadro no qual atualmente não há indicação formal para o uso de pancreatina, seria comum que a dosagem diária total de enzimas prescrita não ultrapasse 100.000 unidades e se essas estimativa eram condizentes com a experiência dos especialistas convidados. Em seguida, formulou uma segunda pergunta, voltada para os potenciais impactos clínicos do início precoce do tratamento com pancreatina em pacientes com insuficiência pancreática leve, ainda sem manifestação evidente de esteatorreia. Especificamente, questionou se há evidências clínicas ou científicas de que o tratamento precoce poderia prevenir a progressão da doença para estágios mais graves, com manifestações clínicas mais evidentes, como a própria esteatorreia. Em resposta, o especialista ressaltou que, embora a esteatorreia não esteja presente nos casos leves, esses pacientes frequentemente apresentam perda significativa de oligoelementos — como zinco, magnésio e cálcio — e de vitaminas, especialmente as lipossolúveis (A, D, E e K), além da vitamina B12, cuja absorção depende indiretamente da atividade das enzimas pancreáticas. De acordo com o médico, essas perdas podem levar a consequências clínicas importantes, como osteoporose, fraturas, neuropatias periféricas e sarcopenia. Ele destacou que muitos profissionais associam o início do tratamento apenas à presença de esteatorreia, quando, na realidade, essa manifestação representa um estágio avançado da disfunção pancreática. Para o especialista, a intervenção precoce com suplementação enzimática tem o potencial de prevenir complicações nutricionais e metabólicas mais severas, além de contribuir para a manutenção da qualidade de vida desses pacientes. Alertou ainda que a ausência de tratamento nesse estágio inicial pode levar o paciente à desnutrição e, conseqüentemente, ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, entre outras complicações associadas à deficiência nutricional. Assim, defendeu a adoção de um manejo precoce nesses casos, considerando os impactos sistêmicos da insuficiência pancreática mesmo nos estágios iniciais. Com relação às doses habitualmente utilizadas na prática clínica, explicou que, para pacientes com manifestações clínicas mais brandas, a posologia inicial gira em torno de 70.000 unidades por dia, distribuídas geralmente da seguinte forma: 25.000 unidades nas principais refeições (almoço e jantar), e 10.000 unidades no café da manhã e em lanches. Essa dosagem, segundo ela, é suficiente para a maioria dos pacientes, embora alguns casos exijam ajustes, podendo demandar o dobro da dose, conforme resposta clínica individual. Colocou que o uso de doses superiores a 150.000 unidades diárias não é habitual, exceto em situações

específicas, como em casos de obstrução completa do ducto pancreático devido a neoplasias. Nesses contextos, os pacientes podem necessitar de doses mais elevadas por um curto período, especialmente no pré-operatório, com o objetivo de prepará-los adequadamente para o tratamento cirúrgico subsequente. Com a palavra a especialista convidada, Dra. Raquel, reiterou as falas do especialista anterior com especial ênfase na importância de atenção precoce aos pacientes com insuficiência pancreática exócrina leve, mesmo na ausência de esteatorreia, quadro que costuma se manifestar apenas tardiamente — especialmente em casos de pancreatite crônica de etiologia alcoólica, cuja progressão clínica pode levar de 10 a 20 anos. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) solicitou a palavra para esclarecer uma questão relacionada à posologia da pancreatina. Observou que, ao contrário do que poderia sugerir a redação inicial da demanda, não se tratava de avaliar se uma dose seria superior à outra em termos absolutos, mas sim de compreender a necessidade de flexibilidade na definição da dose, conforme o quadro clínico individual do paciente. Destacou que, na prática clínica, muitas vezes é necessário iniciar com uma dose mais baixa e ajustar progressivamente, de acordo com a resposta terapêutica observada. Comparou essa lógica à do tratamento da hipertensão arterial, em que a posologia é ajustada conforme o controle da pressão. Os especialistas presentes concordaram com a colocação, reforçando que a conduta clínica deve sempre considerar as particularidades de cada paciente. Dr. Galvão exemplificou com casos de pancreatemia total e de fibrose cística — condições nas quais a demanda por enzimas pancreáticas pode ser significativamente mais alta — e reiterou que a individualização da dose é essencial e faz parte do padrão adequado de tratamento. Foi levantada outra pergunta pelo representante da ANVISA, sobre a existência de fundamentos mecanicistas que justificariam uma eventual diferença na eficácia da pancreatina em pacientes com insuficiência pancreática exócrina, mas sem presença de esteatorreia. A dúvida era se, nesses casos, haveria um mecanismo fisiopatológico distinto que pudesse interferir na ação da medicação, ou se se trataria da mesma doença, porém em um estágio inicial e ainda sem manifestação desse sintoma específico. Os especialistas esclareceram que a esteatorreia surge apenas quando há uma perda acentuada da função exócrina pancreática — tipicamente quando restam apenas 10% a 20% da glândula funcional. Portanto, sua ausência não indica uma etiologia diferente, mas sim um estágio menos avançado da mesma doença. Ressaltaram ainda que, na prática clínica, não se aguarda o surgimento da esteatorreia para iniciar o tratamento, pois, se nenhuma intervenção for realizada, essa manifestação tende a aparecer com o tempo, agravando o quadro clínico. Explicaram ainda que a esteatorreia é frequentemente usada como critério de inclusão em ensaios clínicos por facilitar a medição de desfechos, mas isso não limita a aplicação dos resultados a estágios mais iniciais da doença. Ele ressaltou ainda que o tratamento deve ser individualizado conforme o estágio clínico, citando a pancreatite crônica precoce como exemplo de situação em que o uso de enzimas pode não ser indicado, reforçando a importância do conhecimento especializado para decisões terapêuticas adequadas. A representante da SECTICS, retomando os pontos discutidos na reunião anterior, mencionou a incerteza relacionada às evidências clínicas, sobretudo quanto ao grau de incerteza de rebaixamento de algumas evidências derivadas de ensaios clínicos. Essa incerteza foi atribuída, em parte, à própria natureza da doença e às limitações

dos estudos em representar a prática clínica real. Destacou que, em muitos casos, os desfechos clínicos observados na prática são distintos daqueles relatados nos estudos formais, sendo a disponibilidade da pancreatina e o ajuste de dose aspectos críticos no manejo da insuficiência pancreática. Informou que atualmente, a pancreatina já está contemplada no PCDT para determinadas situações clínicas, e a proposta em avaliação visava a ampliação de sua indicação. No entanto, surgiram dúvidas quanto ao impacto econômico estimado, o qual apresentou projeções elevadas — atingindo dezenas ou até centenas de milhões de reais acumulados — gerando questionamentos sobre a adequação dessas estimativas frente à real demanda dos pacientes. Um ponto crítico foi a definição da dose diária de pancreatina, elemento fundamental para o cálculo do impacto orçamentário. Embora a consulta pública tenha gerado contribuições limitadas, os esclarecimentos trazidos pelos especialistas ajudaram a esclarecer a realidade clínica dos pacientes. Prosseguindo com sua fala, acrescentou o recalculado o impacto econômico e o índice de custo-efetividade incremental (ICER), que já se encontrava anteriormente abaixo do limiar adotado. Evidenciou que com a nova estimativa, o ICER foi atualizado para aproximadamente R\$ 8.000 por QALY. O impacto orçamentário, por sua vez, apresentou variações importantes, a depender dos cenários considerados. Foram delineados diversos cenários para embasar a decisão. Em um dos modelos projetados, o impacto acumulado ao longo de cinco anos variou entre R\$ 4 milhões e R\$ 23 milhões. Em outro cenário, com esteatorreia, o impacto oscilou entre R\$ 530 mil a R\$ 3 milhões, com cobertura estimada para aproximadamente 1.500 pacientes. Diante dessa diversidade de estimativas, surgiram dúvidas sobre a melhor abordagem a ser adotada, especialmente em relação à ampliação do uso da pancreatina para pacientes com e sem esteatorreia, insuficiência pancreática exócrina (IPE) sem esteatorreia e sobre a incorporação de doses elevadas para pacientes com IPE. A representante da SECTICS finalizou sua argumentação considerando que diante da análise dos dados e das contribuições recebidas, tanto na consulta pública quanto nas manifestações técnicas subsequentes, que havia argumentos consistentes para se considerar uma recomendação favorável à ampliação da indicação da pancreatina. Diante disso, abriu espaço para manifestações dos demais membros do plenário, a fim de verificar se havia concordância com essa visão ou se preferiam manter o posicionamento desfavorável estabelecido na primeira reunião. O representante do CONASS após declarar não ter conflito de interesse como tema, manifestou-se favorável à alteração do parecer inicial, considerando que os novos elementos apresentados, justificam a manutenção da recomendação favorável à incorporação da pancreatina. A representante da AMB, sem conflitos de interesse com o tema, manifestou posição favorável à ampliação da dosagem de pancreatina, mesmo tendo ingressado no processo após a consulta pública. Justificou seu posicionamento ao destacar que pacientes com insuficiência pancreática exócrina grave, como os submetidos à pancreatectomia, demandam doses ajustadas, já que a reposição enzimática supre apenas uma fração da função pancreática original. Reforçou que doses como a de 190.000 unidades são necessárias para evitar agravamentos clínicos e que, embora eficaz, a terapêutica não é capaz de restaurar integralmente a função da glândula. Destacou ainda a relevância dessa flexibilização em quadros severos, como os relacionados ao alcoolismo, frequentemente associados a outras insuficiências, como a hepática. O representante das SAES

reafirmou a posição favorável em relação às duas indicações clínicas avaliadas. Ressaltou que essa decisão está alinhada com as contribuições recebidas durante a consulta pública e com a reanálise realizada NATS, a qual ofereceu maior respaldo técnico à decisão. Destacou que, sob a perspectiva clínica, com base na exposição realizada pelos especialistas consultados, ficou evidente que a intervenção precoce com pancreatina tem o potencial de modificar o curso natural da insuficiência pancreática, retardando sua progressão para estágios mais avançados — nos quais a pancreatina é usualmente indicada. Acrescentou ainda que, nas situações mais graves, como nos casos de pancreatemia total (por exemplo, em duodenopancreatemia), pode haver necessidade de doses significativamente superiores às atualmente previstas no protocolo clínico vigente. Reconheceu que tais situações extremas talvez não tenham sido completamente contempladas nas evidências analisadas, mas que, na prática clínica, esses cenários são plausíveis e demandam essa flexibilidade terapêutica. Dessa forma, declarou não ter conflito de interesses e reafirmou o posicionamento favorável à incorporação da pancreatina nas duas indicações propostas, considerando que o protocolo clínico poderá orientar adequadamente o uso da medicação também para essas situações mais complexas. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS), declarou não ter conflito de interesse e acompanhou o posicionamento favorável dos demais membros. Destacou dois aspectos relevantes do processo: a efetividade das contribuições recebidas na consulta pública, que auxiliaram concretamente na tomada de decisão, e a importância de reconhecer que o manejo clínico de certas doenças nem sempre se alinha rigidamente aos padrões de evidência tradicionais. Ressaltou que o uso das informações da consulta pública, neste caso, foi especialmente positivo e reafirmou sua concordância com a recomendação favorável à ampliação do uso da pancreatina. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) registrou que acompanha o posicionamento favorável manifestado pelos colegas que a antecederam. Encerrando a discussão, a representante da SECTICS consultou os demais membros presentes quanto ao alinhamento com o voto já manifestado favorável à ampliação do uso da pancreatina. Não havendo manifestações contrárias ou objeções, foi encaminhado que se seguisse com a recomendação favorável. Na sequência, solicitou-se a exibição do registro de deliberação na tela.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, conforme Registro de Deliberação nº 998/2025.

Apreciação inicial da lumasirana sódica para o tratamento de pacientes com hiperoxalúria primária tipo 1.

Título do tema: Lumasirana sódica para o tratamento de pacientes com Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1).

Tecnologia: Lumasirana

Indicação: Tratamento de Hiperoxalúria Primária tipo 1

Solicitação: Incorporação

Demandante: Alnylam Pharmaceuticals.

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NATS - HCPA).

ATA: A reunião foi iniciada com a colaboradora do NATS contextualizando a demanda. Ela apresentou a doença hiperoxalúria primária (HP), com destaque para a Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1), considerada a forma mais grave da enfermidade. A HP1 é caracterizada pela superprodução de oxalato, resultante de uma deficiência na atividade da enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferase. Foram apresentados a síntese da produção de oxalato, sua epidemiologia e o tratamento atual, que consiste em hiper-hidratação, dieta balanceada e uso de medicamentos à base de citrato de potássio. Na sequência, foi apresentada a estratégia PICO e a caracterização dos estudos incluídos, que consistiam em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, além de dois estudos de braço único e aberto. Os estudos apresentaram risco de viés incerto e qualidade de evidência moderada. Concluiu-se que houve redução significativa dos níveis de oxalato urinário e plasmático; contudo, os estudos não apresentaram desfechos finalísticos como sobrevida ou progressão da função renal. Foi relatada a proposta de preço feita pelo demandante, que ofereceu um desconto de 10% em relação ao PMVG18% e ao PMVG sem imposto. Para a avaliação econômica, foi desenvolvido um modelo de Markov multiestado, com parâmetros de utilidade obtidos a partir de diferentes fontes. Dependendo do modelo de compra, o RCEI pode variar entre R\$ 14.490.815 e R\$ 10.363.593. No impacto orçamentário, estimou-se um market share inicial de 60%, alcançando 80% ao final de cinco anos. O impacto orçamentário acumulado nesse período pode variar entre R\$ 323.814.055 e R\$ 230.720.005, a depender do modelo de aquisição adotado. Destacou-se a ausência de dados precisos sobre a prevalência da HP1 no Brasil e no mundo, sendo a população elegível determinada por método epidemiológico. O demandante propôs um acordo comercial com desconto acumulativo de 1% nas compras anuais de cada frasco do medicamento, além do fornecimento gratuito dos testes necessários para o diagnóstico da doença, enquanto a lumasirana estiver disponível no Brasil. Sobre as recomendações em outras agências de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde), como NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CDA-AMC (Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada), HAS (Haute Autorité de Santé) todas indicam a lumasirana para pacientes adultos e pediátricos e conclui A eficácia e segurança do medicamento foram avaliadas principalmente nos estudos da série ILLUMINATE, que compõem o programa clínico de desenvolvimento da lumasirana sódica para tratamento da HP1. No entanto, as evidências se basearam em desfechos intermediários. A avaliação econômica considerou adequada a análise de custo-utilidade, os métodos, a população elegível, a fonte pagadora, os custos e os comparadores. Contudo, não foram estimados desfechos preventivos, como o retardo das complicações ou o tempo de sobrevida após diálise e questionou-se a dose média pediátrica estabelecida pelo demandante, já que, com base no peso médio e nas informações da bula, o correto seria considerar a mesma dose utilizada por adultos. Em seguida, foi apresentado o MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) da demanda, técnica do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) relatou que a busca de dados realizada nas bases Cortellis, Anvisa e Clinical Trials

identificou duas tecnologias: uma já registrada no FDA (Food and Drug Administration) para pacientes acima de 9 anos, mas ainda não avaliada por outras agências de ATS; e outra registrada no FDA e EMA (Agência Europeia de Medicamentos) como anticonvulsivante, ainda em fase experimental para HP1, com base em ensaios clínicos em andamento. Na sequência, foi apresentada a perspectiva do paciente. Ele relatou ter 26 anos e que, em 2013, passou por um transplante renal. Após seis meses, foi diagnosticado com oxalato por meio de biópsia renal. Entre 2013 e 2018, o oxalato se acumulou no rim transplantado, levando à falência do órgão e retorno à hemodiálise. Entre 2018 e 2020, houve deposição de oxalato em outros órgãos (pulmões, coração e ossos), agravando seu quadro clínico, com perda de mobilidade e uso de cadeira de rodas. Em 2023, com apoio médico, iniciou tratamento com lumasirana, realizando quatro doses ao longo do ano. A partir da segunda dose, já observou alívio significativo das dores. Em 2024, recebeu apenas uma dose, e outra em 2025. Durante o intervalo sem tratamento, os sintomas retornaram. A técnica do DGITS perguntou se o paciente recebeu o diagnóstico após o transplante de rim, e o paciente confirmou que sim, relatando que, seis meses após o transplante, uma biópsia constatou a presença de oxalato. Em seguida, a técnica questionou se, até 2013, o paciente havia utilizado algum medicamento específico para o tratamento da HP1 e como foi o acesso ao lumasirana. O paciente informou que fazia uso de piridoxina, mas que, nesse período, sentia muita dor. Relatou também que o acesso ao lumasirana se deu por meio da associação de doenças raras, via judicialização. Em 2023, utilizou quatro doses do medicamento, administradas a cada três meses. No entanto, após essas aplicações iniciais, houve um intervalo de mais de dez meses sem uso da medicação. Em 2024, recebeu apenas uma dose, e em 2025, outra. Durante o período em que ficou sem utilizar o lumasirana, os sintomas da doença e as dores retornaram. O representante do CNS (Conselho Nacional de Saúde) perguntou desde quando o paciente apresentava sintomas e qual era a hipótese diagnóstica antes do transplante. O paciente relatou que, quando procurou atendimento hospitalar, seus rins já estavam paralisados. Realizou cerca de sete meses de diálise antes de ser submetido ao transplante. Seis meses após o procedimento, uma biópsia do rim transplantado constatou a presença de oxalato. Informou que o transplante ocorreu quando ele tinha 13 anos de idade. Reforçou as informações sobre as doses de lumasirana que já utilizou e destacou que, agora em maio, precisa receber uma nova dose, mas ainda não recebeu o medicamento. Na sequência, a representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde) informou que a especialista convidada teve uma urgência no hospital e, por esse motivo, não conseguiu participar da reunião. Aproveitou para perguntar à colaboradora do NATS como ficaram apresentadas as evidências no relatório — se havia apenas o desfecho de redução de oxalato — e questionou qual dado foi utilizado para correlacionar esse desfecho com uma melhora na qualidade de vida do paciente, bem como qual foi a relação entre o QALY (Quality-Adjusted Life Year) e a expectativa de vida. Representante do CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) indagou se a dúvida estava relacionada ao fato de a evidência clínica focar na redução de oxalato, enquanto a avaliação econômica trata da qualidade de vida, apontando uma possível divergência entre os dois enfoques. Representante da SECTICS confirmou, destacando que há uma crítica quanto ao tipo de evidência apresentado: os desfechos analisados foram a

variação da excreção urinária e os níveis de oxalato e creatinina. Ela afirmou que não conseguiu identificar, nem no relatório nem no relato do paciente, informações claras sobre o quanto o medicamento controla a doença ou impacta na expectativa de vida. Observou que o relato do paciente sugeria melhora na qualidade de vida, mas gostaria de mais detalhes sobre como essas informações foram utilizadas na avaliação econômica. Em resposta, a colaboradora do NATS explicou que, na análise de custo-efetividade, foi estimado um ganho de aproximadamente quatro anos em sobrevida para os pacientes tratados com lumasirana. Já a diferença em anos de vida ajustados por qualidade (QALY) foi de cerca de sete anos. Segundo ela, esse ganho de qualidade de vida se relaciona ao fato de que os pacientes tratados com lumasirana evitariam a progressão para insuficiência renal, a necessidade de diálise e, conseqüentemente, de transplantes. No entanto, pontuou que o dossiê apresentado pelo demandante não esclarece como essa inferência foi construída. Representante da SECTICS observou que, para os três estudos apresentados, ainda não há um acompanhamento suficientemente longo para sustentar os anos estimados de ganho em qualidade de vida. Ressaltou que o tempo de seguimento dos estudos é de, aproximadamente, seis meses, e solicitou à colaboradora do NATS que confirmasse esses dados. Representante da Anvisa complementou, informando que o medicamento foi registrado em 2021 e que, provavelmente, existe um estudo de acompanhamento com duração de até 60 meses, cujo desfecho principal é a redução do nível de oxalato na urina, considerado um desfecho objetivo. Colaboradora do NATS informou que o estudo ILLUMINATE-A (ILLUMINATE-1) possui um acompanhamento previsto de 54 meses, enquanto o estudo ILLUMINATE-B conta com um seguimento de 30 meses. Representante da SECTICS ressaltou que se trata de uma doença agressiva, que afeta pacientes ainda na infância, e destacou a relevância do relato do paciente, considerando que se trata de uma condição ultrarrara. Observou, no entanto, a dificuldade de se correlacionar os dados disponíveis, uma vez que os resultados ainda são considerados precoces. Ressaltou o interesse em obter informações ao longo do tempo, como, por exemplo, quantos pacientes conseguiram evitar a progressão para a doença renal crônica ou a necessidade de transplante. Por fim, afirmou que ainda não conseguiu compreender claramente essa correlação entre os dados clínicos e os desfechos utilizados na avaliação econômica. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) destacou a dificuldade em estabelecer uma correlação clara entre os desfechos substitutos e intermediários adotados nos estudos patrocinados pela indústria farmacêutica e os desfechos utilizados na avaliação econômica. Relatou não está suficientemente explícito como se deu a transposição dos dados clínicos para estimativas de ganho em qualidade de vida, havendo lacunas relevantes nesse processo. Ressaltou que, embora o relato do paciente tenha contribuído para ilustrar a melhora na qualidade de vida, os estudos clínicos poderiam ter utilizado desfechos adicionais que mensurassem essa percepção de forma mais objetiva, o que não ocorreu. Apontou, ainda, que a empresa adotou uma taxa de diagnóstico de apenas 17% no quinto ano sem apresentar justificativa plausível. A seu ver, essa estimativa não se sustenta com base na suposta dificuldade de acesso aos exames necessários para suspeita clínica da doença, uma vez que o monitoramento de níveis plasmáticos e urinários de oxalato é relativamente acessível. Reconheceu que os testes moleculares podem apresentar barreiras de acesso, mas destacou que a própria

empresa se propôs a disponibilizá-los, o que reforça a inconsistência do parâmetro adotado. Também questionou a proposição de preço no cenário de aquisição pelo mercado nacional, considerando que a empresa apresentou um valor superior ao praticado em compras públicas já realizadas. Por fim, salientou a complexidade da tomada de decisão diante de todas essas inconsistências e lacunas, especialmente considerando o alto custo do medicamento. Reforçou a importância da participação da especialista convidada, cuja ausência na reunião limitou o esclarecimento de dúvidas fundamentais — principalmente no que se refere à jornada do paciente e à interpretação dos desfechos substitutos em relação a desfechos clínicos mais robustos, como melhora efetiva na qualidade de vida. Na sequência, representante do CNS endossou as preocupações expressas, reiterando as dúvidas levantadas ao longo do processo, tanto em relação ao valor proposto pela empresa — discrepante dos valores praticados nas compras públicas — quanto à origem e consistência dos dados de qualidade de vida utilizados na avaliação. Ressaltou, ainda, a dificuldade de encaminhamento da discussão diante da ausência da especialista. Representante do Conasems destacou a importância de se dispor de todas as informações necessárias para embasar adequadamente a tomada de decisão. Ressaltou a ausência de desfechos finalísticos mais robustos nos estudos apresentados, como os relacionados à sobrevida e à progressão da doença renal, o que representa um cenário de elevada incerteza. Enfatizou que, por se tratar de uma doença ultrarrara, há uma tendência à maior disposição a pagar, mas que essa disposição precisa ser equilibrada frente ao grau de incerteza envolvido. Reforçou que o relato do paciente foi um elemento relevante para compreender os benefícios da tecnologia no cotidiano, especialmente no que se refere à evolução da doença e à melhora na qualidade de vida. No entanto, concordou com os demais membros quanto à insuficiência dos dados disponíveis até o momento e reforçou a limitação causada pela ausência da especialista convidada, que poderia ter contribuído para o esclarecimento de pontos essenciais da discussão. Representante da SECTICS destacou que a ausência da especialista convidada se deu por uma urgência no hospital, mas informou que haverá participação de especialistas no retorno da consulta pública, ressaltando ainda que a AMB (Associação Médica Brasileira) costuma trazer especialistas para contribuir com as discussões. Considerando que se trata de uma doença ultrarrara, reconheceu a dificuldade em encontrar profissionais com experiência específica no tema. Afirmou compreender o mecanismo de ação da doença e reconheceu que o desfecho apresentado nos estudos é objetivo, mas reforçou a necessidade de dados adicionais. Enfatizou que o relato do paciente foi importante por trazer outros desfechos relevantes, como a melhora da dor e da qualidade de vida, que não são difíceis de mensurar por meio de escalas validadas. Ressaltou que há outros desfechos que podem contribuir significativamente para o entendimento do controle da doença, para além dos desfechos laboratoriais. Nesse sentido, apontou a dificuldade em tomar uma decisão favorável diante das incertezas ainda existentes nas evidências apresentadas, independentemente da análise econômica. Destacou a importância de dados provenientes dos estudos de acompanhamento e reforçou que esses dados devem ser apresentados no retorno da consulta pública. Reforçou ainda a relevância de que pacientes e especialistas contribuam com a caracterização de desfechos adicionais que são importantes ao longo da trajetória clínica da doença e no quanto o medicamento pode impactar

positivamente essa jornada. Por fim, comentou sobre o subdiagnóstico mencionado anteriormente, ponderando que isso pode estar relacionado à baixa suspeita clínica da doença, o que é evidenciado pelo próprio relato do paciente, que só recebeu o diagnóstico após a realização do transplante renal. Destacou que a disponibilidade de um tratamento pode favorecer o rastreamento e diagnóstico precoce da condição. Ressaltou, entretanto, que o custo por paciente é extremamente elevado, ainda que em contextos de doenças ultrarraras. Colaboradora do NATS informou que o estudo de acompanhamento possui duração de 54 meses para o ILLUMINATE-A e de 30 meses para o ILLUMINATE-B. Representante da Anvisa destacou que era sobre esse estudo que havia feito referência anteriormente e pontuou que, considerando o tempo de seguimento, provavelmente já existam dados consolidados sobre qualidade de vida e evolução de pacientes para transplante renal. Representante da AMB reforçou a relevância da participação de um especialista na discussão técnica da matéria e se comprometeu a buscar um profissional da área para contribuir no retorno da consulta pública. Em seguida, representante da SECTICS consultou os membros sobre a possibilidade de seguir com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da tecnologia, tendo em vista todos os pontos discutidos ao longo da reunião. Todos os membros manifestaram concordância com a recomendação preliminar desfavorável.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação Lumasirana sódica para o tratamento de pacientes com Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1).

Apreciação inicial do delandistrogeno moxeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos, diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene DMD, sem deleção nos éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos < 1:400.

Tema: Apreciação inicial do delandistrogeno moxeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos.

Tecnologia: delandistrogeno moxeparvoveque

Indicação: Tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos, diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene DMD, sem deleção nos éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos < 1:400.

Solicitação: Incorporação

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

ATA: Inicialmente a médica geneticista do HCPA iniciou apresentando a história natural da doença, distrofia muscular de Duchenne, uma doença neuromuscular genética, rara e fatal. É causada por variantes patogênicas no gene DMD que está no cromossomo X, por isso a maior parte dos indivíduos afetados são do sexo masculino. Esse gene codifica uma proteína chamada distrofina que está presente em todos os músculos do corpo humano que está ausente nos indivíduos que possuem a distrofia muscular de Duchenne. A geneticista destacou que o DMD é um dos maiores genes que existem na espécie humana, sendo formado por 79 partes ou 79 éxons como é chamado. O indivíduo nasce normal e o diagnóstico é feito em média aos 3,4 anos. Desde o nascimento até o momento do diagnóstico, o indivíduo apresenta um quadro de atraso de desenvolvimento, de fraqueza muscular que no início é proximal, afetando membros inferiores atingindo a região do quadril e se caracteriza por uma dificuldade da criança se levantar de uma posição supina. Essa é uma das variáveis utilizadas como desfecho na avaliação da terapia. A condição continua evoluindo e essa criança perde a capacidade de deambulação entre os oito e treze anos de idade. Foi relatado pela médica que até os treze anos de idade todos os indivíduos estarão dependentes de cadeira de roda. Porém essa idade é dependente ou não do uso de corticóide. A condição continua evoluindo até que em torno dos dezoito anos fica evidente o comprometimento da musculatura cardíaca. A evolução continua para escoliose e dificuldade respiratória, evoluindo para óbito em média aos trinta anos por causas cardiopulmonares. A condição ocorre por ausência da distrofina associada a uma resposta inflamatória crônica o que justifica o uso da corticóides para retardar a progressão da condição. Destacou que até o presente, o Sistema Único de Saúde (SUS) não disponibiliza um tratamento medicamentoso específico para essa condição. Hoje o tratamento é realizado com equipe multidisciplinar, uso da corticoiterapia, prevenção da insuficiência cardíaca e respiratória, aconselhamento genético e suporte psicossocial. Foi apresentada uma revisão sistemática de 2016 avaliando uso da corticoiterapia versus placebo nesses pacientes e destacando os efeitos secundários. Neste estudo foi avaliada a força muscular por meio de escalas com efeitos positivos e por meio de medidas funcionais entre elas o tempo para levantar do solo que com o uso de corticoides houve uma melhora com a diminuição do tempo de levantar do solo de 2,28 segundos. Destacou que essa medida também foi avaliada no estudo da demanda analisada, sendo este dado comparado posteriormente. A corticoiterapia também melhorou a função pulmonar. Na sequência, falou sobre a terapia gênica desenvolvida e ressaltou as reações adversas vinculadas ao tipo de terapia. A geneticista destacou que devido ao fato de o DMD um gene muito grande, não é possível colocar todo ele dentro

de um vírus para produzir a terapia genética. Com isso, a distrofina que será produzida, quando a terapia dá certo, é uma microdistrofina e não a distrofina inteira. Nessa terapia gênica avaliada o vírus utilizado de vetor é um adenoassociado sorotipo rh.74. Destacou a importância dos eventos adversos associados à essa terapia que são hepatite, miosite e óbito. Foi explicado que o vírus que carrega o segmento do gene ao entrar na célula libera o capsídeo viral que passa a desencadear uma reação inflamatória no corpo podendo levar à hepatite. O vírus vai para as células musculares e também para as células do fígado e por isso ocorrendo as hepatites ao reagir ao capsídeo viral. Descreveu que houve um óbito relatado no início do ano com essa terapia gênica. por hepatite fulminante. Também pode causar reação ao gene que está sendo inserido, causando miosite e também pode causar miocardite. Por fim, a geneticista explicou que a distrofina tem 79 éxons, mas que a microdistrofina, presente na terapia gênica proposta, possui os éxons 2-17 e 59-69. Há uma contra-indicação para pessoas que tem deleção dos éxons 8 e 9, quando elas recebem essa microdistrofina com a presença desses éxons há uma reação inflamatória exacerbada e por isso maior risco de complicações. Após o NATS informou a realização de alguns ajustes na pergunta PICO para melhor busca nas bases de dados. Foram incluídas sete publicações resultantes de quatro estudos que avaliam a intervenção, todas já presentes no relatório do demandante. No entanto, a avaliação concentrou-se em dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo. O tempo para se levantar do chão foi o único desfecho com melhora estatisticamente significativa (redução de 0,64s; IC 95%: -0,99 a -0,30), mas de baixa magnitude, com certeza moderada. A terapia demonstrou capacidade de induzir a expressão de microdistrofina, com certeza moderada, porém sem evidência de que isso se traduza em melhora funcional, especialmente uma melhora sustentada. Em relação à segurança, a ocorrência de eventos adversos graves foi significativamente maior no grupo tratado, com certeza moderada para esse desfecho. Os eventos adversos gerais não diferiram entre os grupos, com certeza baixa, sendo que os mais comuns foram vômito, infecção do trato respiratório superior e aumento de enzimas hepáticas. Não há dados sobre o impacto da tecnologia na sobrevida ou qualidade de vida, sendo que o único estudo que avaliou este último desfecho não identificou diferenças estatisticamente significativa entre os grupos após 52 semanas. Uma outra técnica apresentou a parte econômica do relatório. O demandante elaborou uma análise de custo-utilidade, na forma de um modelo de Markov com 9 estados diferentes possíveis e ciclos mensais. Os custos utilizados pelo demandante foram predominantemente aferidos através de microcusteio. Foram feitas comparações com o uso de terapia gênica e o tratamento padrão disponível no SUS (corticosteróide, suporte multidisciplinar). O custo anual estimado foi de R\$ 11.772.007,00 com delandistrogênio moxeparvoveque e de R\$ 186.936,00 com “cuidados padrão. A Razão de Custo-Utilidade Incremental foi

de R\$ 1.625.168/AVAQ. O modelo econômico apresentado, ainda que do ponto de vista metodológico obedeça a aspectos recomendados em diretrizes nacionais e internacionais, apresenta grande fragilidade nos pressupostos que o regem (horizonte temporal adotado, 'tempo de atividade da TG' infundida e extrapolações sobre utilidade e probabilidades de transição), criando um nível de incerteza importante sobre os resultados apresentados. Na sequência foi iniciada a apresentação do impacto orçamentário. Foi relatado que para determinar a população-alvo foi considerada uma demanda epidemiológica, sendo incluídos 474 pacientes no primeiro ano e 1.180 no quinto. O demandante considerou que o tratamento iniciaria em 25% da população alvo, aumentando em 15% no primeiro ano e posteriormente em 10%, anualmente, chegando ao quinto ano com 70% da população alvo atendida. Em cinco anos de uso da terapia gênica foi estimado um valor de cerca de 9,3 bilhões. Ao final foi apresentado um resumo da demanda pela médica geneticista do NATS tecendo considerações finais, especialmente salientando que o tipo de vetor utilizado nesta terapia gênica não é um vetor que se integra ao nosso genoma, ficando como uma molécula circular no núcleo, não sendo possível assegurar por quanto tempo essa terapia funcionará. Salientou ainda que a idade de início de perda de deambulação, teste da caminhada dos 6 minutos maior do que 300 a 350 m, caminhada no teste da caminhada/corrida dos 10 minutos, diferentes variantes genéticas, além de condições sócio-econômica, entre outros, são desfechos que deveriam ser avaliados. Na sequência foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) por técnica do DGITIS. Foram detectadas dezessete tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com DMD. As tecnologias givinostat, delandistrogene moxeparvovec, casimersen, viltolarsen e golodirsen possuem registro sanitário no Food and Drug Administration (FDA). O vamorolone possui registro sanitário tanto no FDA quanto no European Medicines Agency (EMA) desde 2023. As tecnologias givinostat, vamorolone, sevasemtem e pizuglanstat têm a via oral como forma de administração do medicamento. Sevasemtem e pizuglanstat estão em fase 3 de estudo clínico. Na sequência o pai de um paciente de seis anos relata o processo de diagnóstico, fisioterapia, tratamento com corticoide. Foi feito um processo judicial onde o filho recebeu o medicamento e não apresentou nenhum evento adverso. O paciente melhorou as questões motoras e qualidade de vida. Obteve uma melhora clínica e psicológica. Melhorou a escoliose nos exames e a panturrilha que era muito dura já está mole. Relatou que dos oito pacientes que receberam o medicamento no Brasil, todos tiveram efeitos positivos. Destacou que a morte que houve foi em um menino de dezesseis anos e que em todo mundo foi o único caso com evento óbito e que não se sabe se foram feitos todos os testes para verificar se o paciente estava apto a receber o medicamento. Após a extensa explanação foi aberto para comentários e dúvidas pelo comitê de medicamentos. O

representante do CONASS fez menção aos dados da revisão da Cochrane apresentados que demonstraram uma diminuição de 2,28 segundos para levantar do solo ente pacientes em uso do corticoide e placebo. Embora seja um desfecho positivo, além da expressão da microdestrofina que é um desfecho substituto o desfecho primário que é a escala não demonstrou benefício expressivo. Destacou que a médica do NATS explicou que os desfechos ideias seriam preditores de insuficiência cardíaca e pulmonar que são as causas de morte nesses pacientes. O estudo analisado no relatório que avaliou a terapia gênica mostrou uma melhora na escala de levantar do solo menor que a revisão sistemática da Cochrane onde os pacientes usaram somente corticoidoterapia. Após o representante da SAES relata a preocupação em esgotar as terapias gênicas e seu impacto. Relata que o demandante fez um número muito grande de extrapolações e pressupostos de forma excessiva. Se somente o desfecho com resposta clínica foi tempo de levantar como fizeram suposições de assumir que esse desfecho vai impactar na vida dos pacientes no aumento de sobrevida. Destaca que os pacientes e cuidadores quando participam da reunião acabam trazendo melhoras de curto prazo. O representante do CONASEMS pergunta aos técnicos do NATS que apresentaram a demanda se o SUS tivesse um cuidado integral de ações e serviços de saúde de qualidade associado ao uso do corticoide traria melhores benefícios que a terapia gênica proposta. A médica especialista do Nats relata não existir PCDT de distrofia muscular de Duchenne e que não é esperado a cura do paciente, mas sim o alívio da progressão da doença. O especialista convidado relata que a tecnologia também não é a cura e sim alívio da progressão da doença. As barreiras dessa apresentação se relacionam aos dados muito novos dos pacientes. O tempo de acompanhamento ainda é pequeno, mas refere que já há resultados com melhoras muito boas para os pacientes que estão sendo acompanhados há dois anos. Entretanto é preciso ter cuidado com as extrapolações dos dados para o desfecho de sobrevida e o tempo de acompanhamento é muito pequeno. Referiu outro estudo com quatro pacientes utilizando a terapia gênica há cinco anos e que estão muito bem. A representante do NATS do comitê de medicamentos ressaltou a importância de se olhar para além dos resultados significativos estatísticos como se espera desfechos mais relevantes da tecnologia. Essa avaliação da demanda mostrou que há uma diferença estatística significativa, mas que foi preciso olhar além e perceber que não traria um benefício clínico a longo prazo para os pacientes. A representante da ANS ressaltou que há frustração em não ter sido utilizado um desfecho tão relevante. É preciso melhorar o diagnóstico e consequentemente ofertar precocemente a terapia de suporte. A representante da ANS destaca a importância de cuidar a discussão e recomendação pois há uma lei que define que todos os medicamentos incorporados no SUS devem estar em 60 dias disponíveis na saúde suplementar o que traz um impacto muito grande para operadoras de saúde e que os valores propostos

pelo demandante fossem negociados também para a saúde suplementar. Na sequência, membro do CONASEMS ressalta a preocupação com o nível de incertezas da tecnologia proposta e que acredita ser coerente ir desfavorável para a consulta pública. O representante especialista da AMB reafirma que a tecnologia está em momento de transição referente aos resultados dos tratamentos nos estudos ainda não publicados o que prejudica a avaliação. Dados mais recentes demonstram que há uma melhora na progressão da doença. A diretora do DGITS e representante da SECTICS fez um resumo da demanda para a deliberação destacando que os resultados de evidência relacionados aos desfechos são muito incipientes e que é preciso mais resultados para uma avaliação mais precisa. Os desfechos avaliados de escala motora não tiveram diferença entre os grupos. Apenas houve diferença muito pequena no tempo de levantar do solo. Destaca ainda que somente a terapia com corticoide demonstrou em revisão sistemática melhora no levantar do solo. Com os estudos disponíveis até o momento os resultados são muito pequenos e precoces. Somente foram avaliados desfechos de retardo da progressão da doença. É uma doença complexa com várias tecnologias identificadas do monitoramento do horizonte tecnológico. São diversos elementos que demonstram precocidade dos dados. Isso também impacta nos resultados econômicos pois há muitas presunções e extrapolações que não vieram de estudos clínicos. Importante monitorar os eventos adversos graves com as terapias gênicas, necessitando de mais acompanhamento desses pacientes e inclusive observar se outros malefícios advindos da terapia gênica. É uma terapia que custará 11 milhões de reais por paciente. Embora possa estar em um momento de transição da terapia é preciso de dados mais consistentes de estudos clínicos. Destacou ainda a importância de organização do SUS para prover um diagnóstico mais precoce e tratamento de suporte da doença. Posteriormente a representante da SECTICS faz uma recomendação desfavorável. A representante da CNS trouxe a importância de olhar para a questão da judicialização que continuará ocorrendo e o quanto se está gastando com esses pacientes em impacto orçamentário. A representante do CNS fez uma fala sobre o acesso que as pessoas terão via judicialização mesmo sem incorporação. O representante da SAES volta a comentar a gravidade da doença e que, apesar da confiança na tecnologia por alguns especialistas, há limitação de dados. O representante do CONASEMS ressalta a importância de deixar claro a imaturidade da evidência dessa terapia gênica para eficácia e para segurança. O representante do CONASS destaca que ainda não há como avaliar adequadamente a eficácia dessa tecnologia. Representante da ANVISA deixa claro que para o registro da tecnologia não é levado em consideração o custo-efetividade e apenas a eficácia e segurança, achando importante promover discussão com outras agências e compartilhar dados para melhor registro das tecnologias. Membro do CNS fez uma fala sobre a judicialização e o direito à saúde da população brasileira e que acaba sendo um

direito individual dos pacientes buscarem uma terapia pois há crianças que podem perder a janela de tempo para fazer o tratamento. A representante da SECTICS relata sua preocupação com a falta de acompanhamento dos pacientes e os problemas de segurança, pois o acesso precoce no Brasil é dado pela judicialização e não pela empresa como em outros países. Destaca que seria importante a empresa se responsabilizar mais por esses pacientes. A representante da SECTICS encaminhou então a matéria iria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável para incorporação do delandistrogênio moxeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos, diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene DMD, sem deleção nos éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos < 1:400.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do delandistrogênio moxeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos, diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene DMD, sem deleção nos éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos < 1:400.

Informações adicionais do infliximabe para o tratamento por via subcutânea de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

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

Tecnologia: Infliximabe subcutâneo

Indicação: pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Solicitação: incorporação

Demandante: Celltrion Healthcare.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do infliximabe subcutâneo para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

ATA: Após a 128ª reunião em que a Conitec fez sua recomendação final, o relatório de recomendação foi encaminhado ao Secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) com dois apontamentos que chamaram a sua atenção: i. a incorporação era favorável porque reduziria a demanda nos centros de infusão, para o qual, a rede não está bem estabelecida, e portanto, gerando dificuldades para os pacientes; ii. haveriam outras situações que eram importantes e precisariam ser discutidas para avaliar grupos elegíveis, definindo restrições em algumas situações, por meio do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, para nortear a substituição da via intravenosa pela subcutânea. Com estas observações o Secretário considerou que a incorporação deixaria situações em aberto e por este motivo ele solicitou informações adicionais. Assim, a diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) providenciou um estudo complementar que auxiliasse na organização dos critérios para definir os pacientes que seriam elegíveis ao uso do infliximabe pela via subcutânea e evitar o impacto sobre os investimentos que já foram feitos por meio de uma PDP de produção do infliximabe de uso intravenoso. O estudo foi conduzido pelo NATS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e os resultados apresentados aos membros do comitê de medicamentos. Para este estudo foi elencado como população elegível os pacientes com doença perianal, conforme opinião de especialista, em tratamento de manutenção e com risco aumentado de cirurgia. Foram apresentados um estudo observacional com 25 pacientes com a população de interesse e uma revisão narrativa com dados atualizados de um estudo já previamente apresentado. Em conclusão, a técnica informou que o infliximabe SC pode ser uma alternativa terapêutica eficaz. No entanto, as evidências sobre esse aspecto são limitadas e incertas, comprometendo a confiabilidade nas conclusões dos estudos. Também houve a participação de dois médicos especialistas para expor suas opiniões. O médico explicou que quando se obtém maior nível sérico do medicamento, que é atingido muito mais com a via SC do que com a via IV, menor o risco de imunogenicidade, impactando nos desfechos, inclusive na segurança, visto que o SC pode ser feito em monoterapia, enquanto que o IV precisa ser acompanhado de imunossupressores e, conseqüentemente, ocorrem mais eventos adversos. A representante do segmento dos usuários do CONASS pediu para os médicos compartilharem suas experiências frente ao desafio da infusão IV por conta da escassez de locais experientes para tal procedimento e pela desistência da empresa fornecedora do medicamento em ofertar a terapia assistida, o que vinha ocorrendo com a empresa anterior. Ambos relataram dificuldade. A esse respeito, a diretora do DGITS informou que em breve o Ministério da Saúde publicará resolução regulamentando a rede, sendo uma perspectiva de amenização deste problema. Após as explicações, e não havendo manifesto dos demais membros do comitê, ficou definido que o infliximabe SC ficaria restrito para pacientes com fístula perianal. Como esta é uma nova informação a respeito da decisão anterior, a demanda será submetida a uma nova consulta pública.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC presentes na 139ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 04/04/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com

recomendação preliminar favorável à incorporação do infliximabe subcutâneo para pacientes adultos com doença de Crohn com fístula perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
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
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Miyuki Goto	AMB
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Nascimento Góes	ANS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS

04 de abril de 2025

Apreciação inicial da exclusão da oxamniquina para o tratamento da esquistossomose.

Título do tema: Apreciação inicial da exclusão da oxamniquina para o tratamento da esquistossomose.

Tecnologia: oxamniquina

Indicação: Tratamento da esquistossomose.

Solicitação: Exclusão

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA

Apresentação: Núcleo de Avaliação de tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: O representante do Nats do HAOC inicia a apresentação da avaliação inicial da exclusão da oxamniquina do protocolo de tratamento da esquistossomose, conforme solicitado pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente - SVSA. Pontua que o medicamento não possui registro ativo na Anvisa desde 2019 e não é mais produzida no Brasil, sendo o praziquantel o tratamento preferencial devido à sua segurança e eficácia. Descreve a justificativa para considerar a exclusão da oxamniquina das opções de tratamento, pois ela tem eficácia semelhante à do praziquantel, mas com custo mais elevado. A discussão se concentra na eficácia e segurança comparativas de oxamniquina e praziquantel no tratamento da esquistossomose no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Apenas duas revisões sistemáticas foram incluídas, sendo uma delas uma atualização de 2013, que não revelou diferenças estatisticamente significativas na eficácia entre os dois medicamentos em diferentes doses, exceto pelo praziquantel ter demonstrado superioridade em um acompanhamento de três meses. Dois eventos adversos foram repostados nos estudos incluídos na revisão sistemática e ambos estavam relacionados à oxamniquina. Apesar da presença da oxamniquina na lista de medicamentos essenciais (RENAME), ela não tem registro ativo desde 2019, e nenhuma compra foi registrada desde 2017. Ambos os medicamentos, embora seguros, não mostraram vantagens claras um sobre o outro. Posteriormente iniciou-se a apresentação do MHT onde foi mostrado o arpraziquantel e potenciais candidatos a vacinas ainda em fases iniciais de pesquisa, ilustrando os desenvolvimentos contínuos no tratamento da esquistossomose. As discussões do Comitê giram em torno da disponibilidade e regulamentação de certos medicamentos, com foco especial na exclusão de um produto da Lista de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) devido ao seu status de produção. Há preocupações levantadas sobre a manutenção de uma revisão permanente de itens sem registro na RENAME. Um membro do Comitê ressalta que as revisões são feitas e esta apresentação seria uma particularidade e pontua sobre como alguns medicamentos críticos podem precisar ser importados se não forem produzidos adequadamente no mercado interno.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão da oxamniquina para o tratamento da esquistossomose.

Apreciação inicial do sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal avançado ou metastático após falha ao imatinibe.

Título do tema: Sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe.

Tecnologia: Sunitinibe

Demandante: Takeda

Apresentação: Técnico do NATS do Oswaldo Cruz

ATA: A pauta iniciou com a apresentação do técnico do NATS, que fez uma breve apresentação da definição e da epidemiologia da doença e então descreveu a tecnologia Sunitinibe e assim definiu o cenário em análise sobre a estrutura PICO: Sunitinibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com tumor de estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, comparado a melhores cuidados suporte e placebo? Os desfechos primários foram a sobrevida global e livre de progressão, tipo de progressão do tumor, taxa de resposta objetiva, além dos secundários como os eventos adversos graves. A busca na literatura identificou dois ensaios clínicos randomizados, duplo cego e controlado por placebo. Em um dos ensaios clínicos foi observado uma sobrevida livre de progressão maior no grupo que fez uso do sunitinibe, $HR=0,33$ [IC95% 0,24 a 0,47], e também uma sobrevida global maior, $HR=0,49$ [IC95% 0,29 a 0,83], mas no estudo de seguimento mais longo, não foi verificado uma diferença na sobrevida global, mas os pacientes do grupo placebo começaram a receber o sunitinibe assim que os resultados começaram a mostrar eficácia do sunitinibe. Para os outros desfechos também foi identificado superioridade a favor do grupo que recebeu sunitinibe. Na sequência foi apresentado a avaliação econômica, com modelo de custo-utilidade com análise de sobrevida particionada, que mostrou uma RCEI de R\$21.100,17 por anos de vida ganho ajustados pela qualidade (AVAQ) e na análise de sensibilidade 98% dos valores mostravam-se custo-efetivos. Na análise de impacto orçamentário, a estimativa populacional foi realizada por demanda aferida, que identificou no primeiro ano 525 pacientes com um número similar para os outros quatro anos, e foi utilizado dois cenários de difusão, sendo um com início de 30% e terminado no quinto ano com 70% e o segundo cenário iniciando com 50% e terminando com 100%. No primeiro cenário, mais conservador, o impacto orçamentário no primeiro ano foi de R\$1,4 milhões e no acumulado de cinco anos de R\$ 13,8 milhões, e no cenário mais agressivo, no primeiro ano foi de R\$ 2,3 milhões e no acumulado de cinco anos de R\$ 21,6 milhões. Em relação as recomendações de outras agências, o NICE, o CAD, e o PBAC

deferiram recomendações favoráveis ao sunitinibe. E finalizou a apresentação realizando um resumo da apresentação. Seguindo a reunião foi chamado a representante da sociedade que faz uso do sunitinibe, que se identificou como cidadã do Rio de Janeiro, e declarou que não tinha qualquer vínculo com a indústria. Fez um resumo do seu caso, que após diagnóstico do GIST, fez uso do imatinibe e fez a cirurgia, mas depois da cirurgia teve uma recidiva e então foi indicado ao sunitinibe para o tratamento da recidiva. Chamou atenção que como paciente, teve efeitos colaterais de pressão alta e diarreia, mas o que mais foi importante é saber que havia mais uma alternativa de tratamento. Mesmo assim teve mais uma recidiva, retornou a usar outros medicamentos que não controlaram a doença e voltou a usar o sunitinibe que ajudou no controle da sua doença e no momento está em uso e sem eventos adversos, além do aumento da pressão que é controlado por medicamento. A discussão seguiu-se para perguntas ao especialista convidado, que foi questionado se na prática havia uso de aumento de dose nos casos de falha e sobre a progressão da doença, que no estudo mostra uma mediana no grupo placebo de 6 semanas. Médico especialista se apresentou como representante da sociedade brasileira de oncologia clínica (SBOC) e que sim a magnitude da eficácia é bastante importante e que usando um escore de uma análise da SBOC o sunitinibe alcançou uma escore 4 de 5, e então consideraram a magnitude de efeito bastante sólida e importante para o paciente tratado e chamou a atenção que além da magnitude de efeito, também há um importante ponto que é não haver alternativa após a falha do imatinibe. Em relação a prática clínica com uso de dose aumentada do imatinibe, o especialista afirmou que sim, e que há tentativas de uma dose dobrada para tentar resgatar o paciente para uma resposta, mas que devido ao custo a maioria dos serviços levam o paciente para o suporte paliativo da doença, além da tolerância ruim das altas doses. Na sequência, os médicos especialistas foram questionados em relação ao sobrevida do seguimento mais longo que não mostrou diferença estatística na comparação com o grupo placebo, e também foi perguntado se uma dose diminuída ao longo do tratamento era comum e se sim, qual seria a porcentagem destes pacientes. Em relação a não diferença mostrada no estudo, o especialista chamou a atenção para a estimativa pontual de 0,5 do HR e que a não diferença provavelmente é devido ao desenho do estudo que não foi planejado para a análise do desfecho sobrevida global, principalmente pela alta taxa de cross-over que ocorreu ao longo do estudo. Em relação a redução de dose, para os pacientes que são respondedores de longo prazo, sim, é comum que haja uma redução de dose, inclusive para tentar minimizar os eventos adversos e também apontou que o tempo de uso mediano, advindo do estudo, é de 6 meses, mas que na prática, há indivíduos com uso a mais de um ano. Os especialistas convidados foram liberados para ser aberto a deliberação. Na discussão também foram levantados o preço mensal do tratamento, e que ele tem concorrentes no mercado e já está incorporado para tratamento de câncer colorretal. A diretora fez um resumo das evidências que são de alta qualidade, e que análise do custo-utilidade trouxe resultados dentro dos limites de disposição a pagar do SUS, e que a análise do impacto orçamentário estava robusta com uso de demanda aferida com ponderação de dados epidemiológico, e, assim, abriu para votação da recomendação. Foi trazido a luz da discussão, a ferramenta de priorização de medicamentos, principalmente no cenário do SUS. Desta forma, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sunitinibe

para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe.

Apreciação inicial do regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Título do tema: apreciação inicial do regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Tecnologia: Regorafenibe.

Indicação: Tratamento de tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS). A demanda é originária do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal.

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

ATA: "Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial". Inicialmente técnico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) explicou que a demanda se tratava da análise do medicamento regorafenibe para tratamento de terceira linha de tumor do estroma gastrintestinal (GIST) avançado ou metastático após falha de tratamento com imatinibe, tratamento de primeira linha, e sunitinibe, de segunda linha. Disse que a busca na literatura por evidências científicas fora fundamentada em pergunta de pesquisa a respeito da eficácia e segurança do tratamento com regorafenibe para GIST em comparação aos melhores cuidados de suporte ou placebo. Disse que os desfechos explorados foram sobrevida global e livre de progressão. Complementou dizendo que também foram considerados outros desfechos tais como taxa de controle da doença, taxa de resposta objetiva, eventos adversos graves e outros relacionados com segurança e qualidade de vida. Falou que, na busca, os tipos de estudo priorizados foram as revisões sistemáticas e os estudos clínicos randomizados de fase3. Explicou que, após todo o processo de triagem, foram identificadas e incluídas para análise duas publicações que eram referentes a um ensaio clínico de fase 3, denominado GRID. Disse que nesse estudo se avaliou o tratamento com regorafenibe após falhas a tratamentos com imatinibe por progressão ou intolerância e sunitinibe por progressão no cenário do câncer avançado ou metastático. Disse que, nesse estudo, os pacientes foram randomizados na proporção dois para um para receber o regorafenibe na dose de 160 miligramas (mg) por dia por via oral ou placebo, durante as três primeiras semanas de ciclos de 4 semanas. Falou que, no estudo, em caso de progressão do tumor a designação ao tratamento poderia ser revelada, ou seja, ocorreria quebra do sigilo de alocação inicial, com possibilidade de crossover entre os braços, a critério do investigador. Passou a falar sobre

os resultados do ensaio clínico, iniciando pela sobrevida livre de progressão (SLP). Disse que para o grupo tratado com regorafenibe a SLP foi de 4,8 meses e no grupo placebo, de 0,9 meses, o que resultaria em diferença de 3,9 meses e um *hazard ratio* de 0,27 com intervalo de confiança entre 0,19 e 0,39, com um valor de p significativo de 0,0001. Já quanto ao desfecho de sobrevida global, disse que não foi observada uma diferença estatisticamente significativa na comparação, com um *hazard ratio* de 0,77, um intervalo de confiança de 0,42 a 1,41 e valor de p de 0,19. Lembrou que, após a progressão, os pacientes que receberam o placebo poderiam ser tratados com regorafenibe, com possibilidade de prejuízo ao resultado de sobrevida global. Passou a falar dos outros desfechos primários, explicando que para a taxa de resposta objetiva também não houve significância estatística. Explicou que para o desfecho tempo de progressão do tumor, o resultado foi de 4,8 meses para os que receberam o regorafenibe e 0,9 meses no grupo placebo com diferença estatisticamente significativa. Passou a falar sobre os principais eventos adversos de graus 3 e 4 e relacionados ao tratamento com regorafenibe. Destacou como principais a hipertensão em 23%, reação cutânea mão-pé em 19% dos pacientes e diarreia em 5% dos pacientes. Falou que, em relação à certeza da evidência, avaliada pelo GRADE, as classificações variaram entre moderada a alta, a depender do desfecho. Disse que para o desfecho sobrevida livre de progressão, a evidência foi classificada como alta e para os demais como moderada, especialmente devido à impressão dos resultados. Passou a falar sobre a avaliação econômica, apresentando os principais aspectos metodológicos, inclusive que utilizou um modelo de sobrevida particionada com os dados do estudo GRID. Falou então sobre os resultados explicando que para o braço do regorafenibe houve um maior incremento no custo e na efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Disse que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 361 mil por AVAQ e R\$ 297 mil por anos de vida ganhos (AVG). Falou, sobre os resultados da análise de sensibilidade probabilística, que para a maioria das iterações se observou um maior custo e maior efetividade para aqueles que receberam o regorafenibe, em torno de 88%. Disse que em apenas 1% das iterações a RCEI se posicionou abaixo do limiar de custo de efetividade de 3 vezes o valor de referência. Disse que a maior parte das iterações estiveram acima do limiar de 3 vezes o valor de referência. Falou que, como resultado da análise de sensibilidade univariada, identificou que os parâmetros que mais afetaram a RCEI foram o custo do regorafenibe e taxa de desconto. Ressaltou que mesmo com a variação do parâmetro de custo não se obteve RCEI menor que o limiar de custo-efetividade. Iniciou a apresentação dos resultados da análise de impacto orçamentário explicando que foram comparados dois cenários, um atual no qual se utilizaria a conduta com melhores cuidados de suporte e outro cenário com a incorporação do regorafenibe. Disse que o levantamento da população elegível foi conduzido por meio de demanda aferida a partir de dados do DATASUS, com posterior aplicação de dados epidemiológicos para estimar os pacientes inicialmente em segunda linha e aqueles que estariam em terceira linha. Disse que a população elegível por ano variou de 245 a 263 pacientes. Sobre o *market share* falou que foi delineado um cenário principal, mais conservador, com taxa de entrada de 30% para o regorafenibe e um segundo cenário, com a entrada de 50%. Explicou que, em relação ao primeiro cenário, mais conservador, foi estimado um impacto de R\$ 6 milhões no primeiro ano, que alcançou R\$ 21 milhões no quinto

ano, totalizando R\$ 70 milhões em 5 anos de análise. Explicou que, para o cenário 2, o mais agressivo, foi estimado um impacto de R\$ 10 milhões no primeiro ano, com R\$ 31 milhões no quinto ano, para um total acumulado em 5 anos de R\$ 105 milhões. Disse que foram identificadas três recomendações favoráveis ao uso para a indicação em análise em agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), no NICE, do Reino Unido, no CDA-AMC, do Canadá e no SMC, da Escócia. Ao final fez um breve resumo da apresentação, tecendo considerações finais e finalizou a exposição do tema. Na sequência uma paciente diagnosticada com tumor do estroma gastrointestinal em estágio quatro há 14 iniciou um depoimento sobre o tratamento com o regorafenibe. Disse que iniciou o tratamento com regorafenibe em 2017 após sucessivas falhas com detecção de novas metástases de tratamentos anteriores com imatinibe, primeiro por quatro anos, e, depois por dois anos, sunitinibe. Disse que conseguiu o regorafenibe por meio da justiça e que no início não se adaptou com a dose instituída de 160 mg, relatando forte *rash* cutâneo. Disse que seguiu com tratamento em dose mais baixa de 125 mg e que os principais efeitos adversos experimentados foram alopecia, síndrome mão-pé, hipotireoidismo, falta de apetite, náusea e diarreia, fadiga e cansaço. Disse que há períodos de maior incidência desses eventos. Falou que a doença está controlada, após sete anos sem interrupção, e que a qualidade de vida é considerada boa. Na sequência o representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) perguntou qual o tempo de tratamento com a dose de 125 mg e qual seria a resposta atual ao tratamento, se parcial ou total. Perguntou ainda se houve alguma sinalização do oncologista no sentido de diminuir a dose de 125 mg em função da síndrome mão-pé. A paciente disse que a doença está controlada e que não houve diminuição da dose 125 mg durante os sete anos de tratamento. Representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) perguntou sobre o acesso ao medicamento, se seria pelo hospital de Barretos ou pela prefeitura. A paciente disse que consegue o remédio pela prefeitura da cidade de Ribeirão Preto, com regularidade. Depois representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou se a paciente estaria trabalhando. A paciente respondeu afirmativamente. Na sequência a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde (SECTICS) expressou uma dúvida quanto à manutenção do tratamento com regorafenibe. Citando o depoimento da paciente questionou se seria comum a manutenção do tratamento com regorafenibe por longos períodos, com foco na tolerabilidade. Médico especialista disse que o caso da paciente ora em tela seria extraordinário, e que, em média, esse não seria o cenário mais frequentemente encontrado na prática clínica. O médico seguiu explicando sobre o índice de priorização criado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e que o tratamento com regorafenibe, segundo classificação por esse índice, estaria associado a um grau de priorização intermediária-baixa, em função da magnitude do benefício e de necessidade não atendida. Disse que apesar de haver um impacto positivo no controle da doença, seria uma droga mais difícil de ser utilizada, citando o próprio estudo clínico no qual foram observadas reduções de doses em 70% dos pacientes. Disse que são comuns as reduções de dose, principalmente no uso em longo prazo e que problemas de tolerabilidade são comuns. A representante da SECTICS perguntou qual a diferença entre a taxa de controle da doença e a sobrevida livre de progressão ou entre a taxa de controle da doença e a taxa de resposta

objetiva. O médico respondeu que a taxa de resposta seria uma redução em pelo menos 30% da massa tumoral e que a taxa de controle de doenças costuma ser convencionado nos estudos, mas que normalmente é descrito como a estabilização da doença durante, pelo menos, 4 a 6 meses. Complementou dizendo que isso pode ser definido individualmente, a depender do estudo. A representante da SECTICS disse que para a sobrevida a livre de progressão, a mediana foi de 4,8 meses versus 0,9 meses com uma taxa de controle de doença de 52% versus 9%. Perguntou se na terceira linha seria possível, após controle da doença com tratamento medicamentoso, a realização de nova ressecção tumoral. O médico respondeu que uma limitação da terceira linha seria a necessidade de primeiro reduzir massa a tumoral, para que um paciente possa ser depois considerado operável. Disse que não se espera que isso ocorra com o tratamento com regorafenibe, considerado um estabilizador da doença. A representante da SECTICS passou a fazer uma breve recapitulação do que fora apresentado na discussão sobre o tema. Enfatizou que pelo tratamento com regorafenibe não haveria aumento esperado de sobrevida global, mas uma extensão na sobrevida livre de progressão. Disse que há poucos dados clínicos de acompanhamento desses pacientes. Falou que, sobre os aspectos econômico, a relação de custo efetividade incremental obtida foi de 360 mil por AVAQ. Disse que a população estimada para receber o tratamento seria de cerca de 250 pacientes para atendimento anual. Falou que o impacto orçamentário médio para esses 250 pacientes seria de 20 milhões ao ano. Explicou que sob perspectiva da SECTICS o entendimento foi de que os parâmetros econômicos ainda estariam muito acima do esperado. Disse que não se sentiria confortável em emitir uma recomendação favorável pautada nos dados de evidência clínica disponíveis. Falou que a recomendação preliminar da SECTICS seria desfavorável. Representante da SAES disse que para alguns desfechos importantes não se observou significância estatística. Disse que o caso da paciente ora apresentado seria extraordinário, tanto do ponto de vista de resposta sustentada, quanto de toxicidade, mas que seria uma paciente que fugiria bastante à regra. Falou que esse caso não encontrou respaldo nos dados que foram consolidados a partir das evidências científicas. Comentou que o impacto orçamentário seria bastante alto e que não existiria concorrência no mercado. Disse que, considerando esses aspectos, se posicionaria desfavorável à incorporação do regorafenibe. A representante da SECTICS disse que pelo *chat* o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) emitira voto desfavorável à incorporação. Depois representante do CNS disse que, além do relato da paciente, do posicionamento do especialista médico e por ser uma terceira linha de tratamento, seria favorável à incorporação. Disse que a matéria iria para consulta pública, momento em que a empresa poderia oferecer algum tipo de negociação um pouco melhor. A representante da SECTICS disse que pelo *chat* a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e a representação dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) se posicionaram desfavoráveis à incorporação do regorafenibe. O representante do CONASEMS disse que, apesar do relato da paciente, o posicionamento do especialista médico da SBOC e os dados do estudo clínico, assumindo uma perspectiva de saúde coletiva, de um sistema público de saúde, foram determinantes para a formação de um voto desfavorável. A representante da Associação Médica Brasileira (AMB) disse que seria importante ter o medicamento na perspectiva do paciente e, do ponto de vista de análise técnica,

como opção clínica para os médicos. Disse que, em relação às questões comerciais, é possível que se recebam propostas de desconto no futuro. Emitiu recomendação favorável à incorporação da tecnologia. A representante da SECTICS disse que a matéria iria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável por maioria simples, com votos favoráveis da AMB e do CNS. Sem mais foi finalizada a reunião.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª reunião ordinária da Conitec do dia 12/03/2025 recomendaram por maioria simples desfavoravelmente à incorporação do regorafenibe para o tratamento de **terceira linha** de tumor do estroma gastrointestinal. Foram emitidos votos favoráveis pela AMB e CNS.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Miyuki Goto	AMB
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Rachel Riera	NATS
Seila Tolentino	SECTICS/MS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS