

Ata da 128ª Reunião Ordinária da Conitec**Comitê de Medicamentos****10 de abril de 2024**

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

Ausentes: SAPS/MS.

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

Apresentação das contribuições de consulta pública da derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Título do tema: derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Tecnologia: Derisomaltose férrica

Indicação: tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral

Demandante: Pfizer Brasil Ltda

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 01 de fevereiro de 2024, na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS, de derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Disponível em CP: entre 08/03 a 27/03/2024

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

ATA: A sessão teve início com breve explanação da representante da Secretaria de ciência, tecnologia e Inovação e do complexo econômico-industrial da saúde-SECTICS, que deu a palavra para os profissionais da Pfizer que fizeram uma breve apresentação sobre a doença com os dados epidemiológicos e depois as formas de tratamento, culminando com a apresentação das evidências existentes e sequencialmente nas

apresentações sobre as avaliações econômicas, demonstrando que a relação de preços tinham bastante efeito sobre os resultados. Discutiu-se sobre a população alvo e a empresa forneceu nova estimativa populacional, estimando uma população de mais de 25 milhões de pessoas. Finda apresentação a representante dos Núcleos de avaliações de tecnologias em saúde – NATS elaborou alguns questionamentos sobre dados epidemiológicos e os tratamentos. Logo em seguida a especialista médica depôs com a expertise na prática clínica, sugerindo ser salutar a presença de vários tipos de tecnologias para hipofostemia e que não se verificam grandes diferenças na prática. Foi dada a palavra para o representante da Universidade Federal da Bahia-UFBA que fez breve apresentação da plenária inicial e seus resultados dando andamento para a avaliação da Consulta pública. Foram 30 contribuições de experiência e opinião com 83% de pessoas favoráveis e com 63% de profissionais de saúde, com referência sobre a necessidade de opções, eficácia e praticidade, também sobre melhora da qualidade de vida. No quesito desfavorável, a opinião foi sobre o fato de que não existia necessidade não atendida e que possuía um custo maior. Após foi chamada a representante do NATS da Universidade Federal do Paraná-UFPR que apresentou as contribuições de caráter técnico-científico, sendo assim houveram 6 contribuições, sendo 4 de profissionais de saúde somadas a uma contribuição de operadora de saúde e uma contribuição do próprio fabricante. Quase todas as contribuições destacaram a importância da incorporação da derisomaltose férrica por representar uma alternativa adicional, de infusão intravenosa e com eficácia e segurança similares aos comparadores - sacarato ou carboximaltose (ou até segurança superior no caso de menor risco à hipofosfatemia vs. a carboximaltose). Algumas contribuições incluíram ainda anexos: referências artigos científicos do tipo revisões narrativas, opinião de expert e métodos de comparação indireta entre tecnologias que, ao final, corroboram com os achados iniciais apresentados no parecer. O texto do fabricante, concordam completa ou parcialmente com a avaliação do NATS, justificam análises adicionais e aspectos metodológicos, sendo que nenhuma evidência adicional (ECR, estudo observacional) que pudessem complementar o parecer inicial foi mencionada na CP. Algumas contribuições foram recebidas no campo “Estudos econômicos” e são destacadas individualmente recebidas especialmente no formato de anexo. Contribuições favoráveis: o uso do medicamento favorece redução de riscos e comorbidades futuras; diminuição das visitas, tempo gasto, carga do sistema, equipamentos e profissionais. Em uma contribuição realizada pela Operadora de Saúde Unimed Belo Horizonte, sendo esta não favorável a incorporação, foi apontado que “a incerteza quanto à superioridade clínica da derisomaltose justifica a cautela na sua incorporação”. A empresa discordou em relação a utilização do procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63, como custo de administração na análise de sensibilidade. O Nats reforça que a utilização do valor desse procedimento na análise de sensibilidade seria como valor mínimo, enquanto que o valor de administração sugerido pelo demandante foi utilizado no caso-base. Isto foi feito com a finalidade de testar o impacto dessa variável no modelo, e cobrir potenciais incertezas; tendo em vista que o referido procedimento é comumente utilizado para valorar o custo de infusão intravenosa em relatórios da Conitec. A empresa discordou do Nats em relação a não utilização do custo da hipofosfatemia. Entretanto, conforme

demonstrado pelo demandante, e apresentado no relatório do Nats, não foram identificadas diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise. Sobre o custo de aquisição dos comparadores, a empresa havia utilizado como critério de escolha o último preço praticado, via pregão, nas aquisições descentralizadas e registradas no BPS, enquanto o Nats sugeriu o uso do menor preço registrado no BPS. Assim o demandante justificou que eram medicamentos adquiridos de forma individual pelos 26 estados da federação e Distrito Federal, com variações relevantes nos preços unitários praticados, especialmente para o sacarato de hidróxido de ferro, sendo sugerido o uso da média de preços praticados. Além disso foram atualizados os resultados para Carboximaltose férrica com redução de custo no valor de -R\$ 176,38 (vs. -R\$ 295,64 no modelo original enviado no dossiê) e Sacarato de hidróxido de ferro com incremento no custo total de R\$ 120,16 (vs. R\$ 157,56 no modelo original enviado no dossiê). Mostrou-se novamente as observações sobre o tamanho da população tendo finalizado a apresentação concluindo que a maioria das contribuições da CP foram concordantes à recomendação preliminar da Conitec, ou seja, favoráveis à incorporação da derisomaltose no SUS e as contribuições técnico-científicas relacionadas a evidência clínica, destacaram os benefícios clínicos do uso da derisomaltose férrica e sua importância como uma alternativa terapêutica intravenosa para a população-alvo. As contribuições técnico-científicas relacionadas a avaliação econômico no geral sugeriram que o uso do medicamento favorece redução de riscos e comorbidades futuras; diminuição das visitas, tempo gasto, carga do sistema, equipamentos e profissionais. Contribuições complementares do demandante indicaram a manutenção da direção dos resultados iniciais. Após as apresentações, a diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS, concedeu a palavra para os membros. Assim o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS fez uma observação sobre a aquisição da carboximaltose pelas secretarias estaduais, todavia explicou que era o sacarato e apenas para o protocolo da anemia e tecendo o comentário que o uso também seria hospitalar, por isso a necessidade de se discutir a forma de financiamento e os preços uma vez que não seriam apenas as 27 unidades federativas e todos os hospitais, sendo necessário a forma de garantia de manutenção de preços. Em seguida a representante do NATS sanou dúvidas sobre os comparadores do impacto orçamentário e a especialista médica complementou a vivência sobre o uso do ferro e a intenção de desospitalização, ou seja, mostrou que existe ainda população desassistida. A representante do NATS também questionou sobre os modelos econômicos. O representante do Conselho Federal de Medicina-CFM contribuiu com a fala que há uma discussão a ser levada em consideração pois o tratamento atual exige deslocamentos dos usuários e o tratamento discutido possui maior comodidade, apesar de não estar na perspectiva econômica analisada, pela perspectiva do SUS. Assim a diretora do DGITS voltou a explicar o motivo da recomendação favorável na apresentação inicial seguindo com abertura para a recomendação final. O representante do CONASS cita que apesar de haver certas fragilidades nas evidências o texto final responde com os dizeres que o plenário aprovou, sendo sugerido que para evitar contradições, o texto final seja claro e respalde a discussão e decisão

final, ou seja, solicita que fique claro nos atos e documentos, que apesar dos estudos terem alguns relatos de qualidade de evidência, as decisões tomadas foram mais amplas, considerando os diversos fatores relevantes para incorporação de tecnologias e para a saúde coletiva. Corroborando com a discussão, a representante do NATS também explicitou a necessidade de deixar claro que a decisão levou em consideração fatores diversos, como por exemplo os econômicos. A representante do Conselho Nacional de Justiça-CNJ solicita a necessidade de esclarecimento nos textos de maneira que os diversos participantes e usuários saibam que as decisões foram tomadas com análises de critérios diversos.

Recomendação Final: Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contra-indicação aos sais de ferro oral conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Relatório de recomendação 893, sob registro de deliberação nº890/2024.

Apresentação das contribuições de consulta pública do 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.

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: tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Celltrion Healthcare.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Para essa recomendação, o comitê reconheceu que é importante considerar as vantagens de um medicamento administrado via subcutânea em comparação com a via intravenosa, especialmente levando em conta as questões de acesso. No entanto, foi observado que, dado que a tecnologia por administração intravenosa está disponível no SUS e que existem outras opções de medicamentos subcutâneos para a mesma indicação, os pacientes não ficariam desassistidos. Além disso, destacou-se que há uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) em fase III para infliximabe. Do ponto de vista

econômico, o comitê não identificou vantagens significativas no modelo apresentado que compara as duas vias de administração do infliximabe. Diante disso, sugeriu que outros medicamentos biológicos subcutâneos incorporados para a mesma indicação no SUS fossem incluídos no grupo de comparação nas análises. Houve questionamentos clínicos sobre a ordem de escolha das opções terapêuticas com medicamentos biológicos para a doença de Crohn, especialmente considerando o alto custo do tratamento com infliximabe em comparação com outras opções disponíveis no SUS. O comitê considerou que o retorno da consulta pública e a participação de um especialista clínico podem fornecer esclarecimentos sobre esses pontos durante a reunião de recomendação final.

Apresentação: Colaboradores do NISAM-QUALITEC da UFBA e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ATA: A pauta foi iniciada com a participação da empresa, que fez uma apresentação sobre o tratamento convencional da doença de Crohn e a importância da incorporação do infliximabe subcutâneo. Informaram que sendo a tecnologia mais antiga dentre os biológicos já incorporados para a indicação, o infliximabe também seria a droga de escolha especialmente para os quadros de pacientes com doença perianal fistulizante. Seriam restritas as tecnologias indicadas a casos refratários devido à incerteza do sucesso da troca de infliximabe por outro anti-TNF. Afirmaram ainda que a avaliação em questão não trata de uma tecnologia diferente, mas infliximabe subcutâneo teria a mesma molécula do endovenoso, diferenciando apenas no incipiente, concentração final do produto e técnica de envase, onde um seguiria para a liofilização (endovenoso) e o outro para forma de seringa ou injeção aplicadora (subcutâneo). Um dado que demonstrou vantagem desse último em relação à forma endovenosa foi a manutenção do nível sérico do medicamento, mais estável, com ou sem o uso de imunossupressor associado, o que possibilitaria também a retirada dele e redução de custo do tratamento. Em seguida, foram apresentadas as contribuições de experiência e opinião. Dentre as categorias de opinião relacionadas ao uso de infliximabe subcutâneo foram elencadas: aumento da qualidade de vida, facilidade de uso e maior adesão ao tratamento, necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS, eficácia e segurança da tecnologia, dificuldade de acesso de direito à saúde dos medicamentos já disponibilizados e economia para o SUS. Experiências positivas com infliximabe subcutâneo também citadas, relacionadas principalmente à facilidade de administração. Em seguida foram apresentadas as contribuições técnico científicas, foram recebidos dois anexos dentre as 292 contribuições enviadas. Ambos foram pareceres da Organização Brasileira de Crohn e Colite, que destacou benefícios do infliximabe subcutâneo como facilidade de administração, redução dos custos de infusão e redução do potencial imunogênico. Alguns esclarecimentos foram feitos, em resposta à questionamentos apresentados pelo Comitê na apreciação inicial do tema. Os esclarecimentos foram feitos pelos pareceristas dos Nats e por especialistas consultados em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec. O primeiro esclarecimento foi sobre a não realização de comparações, por parte do demandante, entre o infliximabe e outros medicamentos subcutâneos (SC) disponíveis no SUS. O Nats fez uma busca de evidências e identificou uma revisão sistemática de comparação indireta que comparou a eficácia de medicamentos anti-TNF, incluindo o

infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, no tratamento da doença de Crohn. A partir dessa evidência o infliximabe teve melhor indução de resposta em relação aos demais medicamentos. Sobre a preferência pelo infliximabe IV em relação aos outros biológicos, os especialistas destacaram sua eficácia comprovada em formas graves de doença de Crohn e retocolite ulcerativa, especialmente em situações específicas como doença perianal fistulizante e terapia de resgate na retocolite ulcerativa aguda grave. Também foi mencionada a importância de manter o infliximabe IV no rol de medicamentos disponíveis devido ao uso na fase de indução da Doença de Crohn, onde não pode ser substituído pelo subcutâneo. Quanto à inclusão de mais um medicamento subcutâneo no SUS, os especialistas apontaram a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico, considerando pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos disponíveis ou têm contraindicações específicas. O ustekinumabe foi citado como uma opção relevante, especialmente para pacientes falhados aos principais anti-TNF. Por fim, uma nova avaliação de custo-minimização foi apresentada, comparando os custos dos medicamentos infliximabe IV e SC, certolizumabe pegol e adalimumabe, evidenciando os custos de tratamento anual para cada opção disponível no SUS. Os resultados apontaram os seguintes valores anuais para cada um dos medicamentos: infliximabe IV (R\$ 21.087,68), infliximabe SC (R\$ 25.116,09), certolizumabe SC (R\$ 16.174,50) e adalimumabe SC (R\$ 13.169,11). Em outro momento a representante do CNS questionou aos especialistas convidados sobre a jornada dos pacientes no SUS, comodidade terapêutica e como se daria o tratamento no SUS dos pacientes, considerando a disponibilidade de ambas as apresentações de infliximabe IV e SC. Em resposta a especialista médica presente destacou as dificuldades regionais onde os centros de infusão, que estariam mais afastados e que seria uma dificuldade para alguns pacientes. O acondicionamento dos medicamentos também poderia ser um dos desafios enfrentados por certos centros. O outro especialista convidado relatou sua experiência com os biológicos desde a incorporação de infliximabe, que foi considerado por ele como um divisor de águas no tratamento das doenças intestinais inflamatórias. A pior manifestação clínica da doença de Crohn citada foi a doença perianal. Os pacientes com a condição perderiam a resposta ao medicamento endovenoso, porque ele seria imunogênico, o que justifica o uso concomitante de azatioprina. A vantagem do medicamento subcutâneo, portanto, seria a facilidade de administração e manutenção sérica do medicamento, além disso, haveria casos de pacientes que não teria a possibilidade de fazer uso da apresentação endovenosa por falta de acesso venoso e necessitaria de um cateter central. Para o especialista a farmacodinâmica das apresentações seria semelhante, mas, o infliximabe SC teria uma farmacocinética superior ao IV. O medicamento seria administrado a cada duas semanas, ao contrário do endovenoso a cada 2 meses, no entanto, a ausência de picos séricos reduziria estímulos de imunogenicidade. Os especialistas concordaram que o infliximabe IV ainda é muito importante no tratamento da retocolite ulcerativa e que o tratamento de indução da doença de Crohn ainda necessita dessa apresentação, portanto, não haveria a possibilidade de sua exclusão do arsenal terapêutico das doenças intestinais inflamatórias, mas seria enriquecedor a incorporação da forma subcutânea. A representante da SECTICS apresentou uma dúvida clínica a partir dos dados de monitoramento do uso de biológicos no SUS, que ainda é insipiente, mas apontou

que poucos pacientes com Crohn utilizam o infliximabe e são registrados maiores números de tratamentos com adalimumabe. Questionou aos especialistas se os pacientes estariam migrando para o tratamento com adalimumabe ou a que se devia esses dados, baseado na experiência deles. Os especialistas, em resposta, esclareceram que no passado o uso de adalimumabe, que é subcutâneo, tem maior utilização por facilidade de administração, comparado ao infliximabe e especialmente em locais onde o acesso aos centros de infusão é dificultado. Um dos médicos relatou que muitos de seus pacientes migraram de tratamento endovenoso para subcutâneo sob essa justificativa. Do ponto de vista médico a maior parte dos pacientes com doença perianal precisariam migrar por causa dos níveis séricos que seriam mantidos para a manutenção da remissão clínica, além disso, não havendo o uso concomitante com azatioprina, que ocorre quando há uso de infliximabe endovenoso, seria reduzida a chance de recaída da doença. Apesar de toda a experiência relatada, não há estudos de longo prazo sobre esses efeitos. O representante do Conass questionou se todos os pacientes que usam infliximabe endovenoso hoje teriam a possibilidade de ser migrados pra subcutâneo, em questionamento parecido, a representante do CNS acrescentou à questão acerca de como os médicos lidariam com seus próprios pacientes diante dessa possibilidade e como eles veriam esse no âmbito do PCDT, pensando que o sistema teriam que conseguir manter as PDPs dos medicamentos. Os especialistas, em resposta, comentaram que não há critérios para a escolha entre as duas apresentações ou critérios que impedissem os pacientes que usam endovenoso de migrar para o subcutâneo, apenas reforçou que o uso em monoterapia da apresentação SC teria a vantagem de menor chance de remissão quando comparado ao combo terapêutico de IV associado à azatioprina. Em resumo, na prática não há população desassistida de tratamento no SUS, já haveria, portanto, temos arsenal terapêutico para a doença de Crohn. Foi informado que há possibilidades de recaída em pacientes que fazem tratamento com SC e necessitam migração para IV. Em discussão final, os membros concordaram que o custo minimização apresentado reforçou a informação de que SC teria um custo incremental significativo em relação ao IV. Os representantes da Anvisa e dos Nats concordaram que a possibilidade de migração entre as duas apresentações poderia resultar em uma migração dos pacientes que fazem IV para SC, o que significaria que os cálculos de impacto orçamentário apresentados não estariam refletindo o cenário de mundo real resultante da incorporação do medicamento, o que, portanto, resulta na necessidade de identificação da população que melhor se beneficiaria da sua incorporação ou que estive de alguma forma desassistida em relação aos demais. Foi esclarecido pelos pareceristas do Nats que no impacto orçamentário foi considerado uma migração de 100% dos pacientes de infliximabe IV para SC. Iniciada a votação, foi considerado que as discussões feitas e as informações adicionais apresentadas pelos especialistas médicos convidados, não há população desassistida. O representante do Conass não acredita que no paciente em manutenção a mudança do IV pra SC seria uma vantagem, sendo o impacto orçamentário incerto, no entanto apresentou voto favorável à incorporação. Os demais representantes também apresentaram voto favorável à incorporação, unânime. A representante da CNS comentou que apesar do benefício financeiro incerto, seria importante que o PCDT busque futuramente uma estratégia de priorizar utilização dos medicamentos já disponibilizados, sem prejuízo às PDPs vigentes.

Representante da AMB não respondeu à chamada e não teve voto computado. Foi discutido junto da Coordenadora-Geral de PCDT acerca das preocupações das definições dos critérios para esse PCDT de doença de Crohn e que serão considerados os fatores citados. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria em discussão.

Recomendação final: 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.

Apreciação inicial do inebilizumabe no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para a imunoglobulina G anti-aquaporina4 (AQP4-IgG)

Título do tema: Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbios do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina 4

Tecnologia: Inebilizumabe

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica positivos para anticorpo anti-aquaporina 4

Solicitação: incorporação.

Demandante: Horizon Therapeutics

Apresentação inicial do tema por: Nuclimed/HCPA

ATA: A apresentação iniciou com uma breve introdução sobre a doença. A especialista frisou um aspecto social importante da neuromielite óptica, que atinge principalmente a população adulta, feminina, não branca. Quanto aos aspectos clínicos, foi salientada a necessidade de internações durante os surtos, a cegueira, e a condição debilitante devido ao acometimento motor e sensitivo. A especialista em ATS do NATS do HCPA frisou a indicação apenas para pacientes soropositivos para AQP4-IgG. A avaliação da eficácia foi feita a partir da comparação entre o inebilizumabe e o placebo para a população em questão. Foram apresentados resultados de um ensaio clínico randomizado, com tempo de seguimento de 197 dias. Para a taxa de pacientes com surto, *hazard ratio* foi de 0,227 (IC95%: 0,121 a 0,423; $p < 0,001$), o que representou uma redução de risco de surto de 77,3%, com certeza moderada na evidência. Para o número de pacientes com piora na escala EDSS, encontrou-se um *odds ratio* de 0,371 (IC95% 0,181 a 0,763; $p < 0,007$), a favor do inebilizumabe, com certeza moderada na evidência. No desfecho número cumulativo de internações, encontrou-se um risco relativo de 0,258 (IC95% 0,090 a 0,738; $< 0,0012$), com certeza moderada na evidência. Não foi encontrada significância estatística para o desfecho acuidade visual. Não houve diferença nos desfechos de segurança. Foi assim observado efeitos desejáveis favoráveis aos benefícios do tratamento com poucos efeitos indesejáveis. O demandante apresentou uma avaliação de custo-utilidade e custo-efetividade,

sendo o comparador o melhor cuidado de suporte. O preço proposto pelo demandante foi de R\$ 233.525,78 por frasco-ampola (por importação direta sem impostos). A razão de custo utilidade incremental foi de R\$ 917.651 por AVAQ. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para anos de vida ganho foi de R\$ 749.269, e de R\$ 1.278.916 por surto evitado. As limitações do modelo foram a incerteza quanto à validade externa do estudo utilizado com a população brasileira; o método para estimar a probabilidade de ocorrência de surtos de DENMO após o primeiro surto; a não aplicabilidade dos custos utilizados no contexto brasileiro. Além disso a análise crítica constatou incertezas quanto à descontinuação do tratamento considerada pelo demandante; o cálculo da taxa anualizada de surtos para os anos ao longo do horizonte temporal de toda vida; e a utilização de dados da fase controlada do estudo pivotal, que potencialmente pode superestimar os benefícios do inebilizumabe. Em relação ao impacto orçamentário, a população elegível foi determinada pelo método epidemiológico, com um total de 2.205 pacientes com a doença no primeiro ano e incidência de 173 novos casos por ano. O horizonte temporal foi de 5 anos e os mesmos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade foram utilizados. O *market share* iniciou em 5% de participação até atingir 40% no quinto ano. Os valores do IO variaram de R\$ 85 milhões no primeiro ano da incorporação, até R\$ 642 milhões no quinto ano da análise, no cenário base. No cenário apresentado, o acumulado foi de R\$ 1,6 bilhões. Não foi apresentado cenário alternativo. As críticas tecidas pelo NATS foram a utilização de uma proporção baixa de pacientes positivos para AQP4-IgG de 58,2%, além do teste não estar incorporado no SUS, bem como a estimativa do *market share* que pode estar subestimada. Quanto às recomendações de outras agências, o CADTH apresenta recomendação inicial de incorporação condicionada, o NICE descontinuou a avaliação, e o IQWiG deu parecer negativo. Na seção da perspectiva do paciente, a participante relatou que foi diagnosticada aos 40 anos, que se iniciou com vômitos, diminuição da acuidade visual. Relata que passou por diversos especialistas antes de ser diagnosticada, inclusive passando por cirurgia. Para o diagnóstico, a paciente relatou que foi necessário pagar pelos exames. Realizou pulsoterapia e plasmaférese, sem melhora. Foi indicado então pelo neurologista o inebilizumabe. A paciente entrou com um processo judicial contra o plano de saúde para iniciar o tratamento. A paciente relata que sentiu efeitos colaterais. A paciente relata melhora parcial da visão após o início do tratamento com inebilizumabe, não teve mais surtos nem necessidade de internações. Na sequência houve apresentação da representante da coordenação de monitoramento de tecnologias em saúde informando os resultados do monitoramento do horizonte tecnológico. Foram identificadas três tecnologias, em fase 4, duas registradas na Anvisa, EMA e FDA, e uma registrada no EMA e FDA. Procedeu-se então para a discussão dos membros do plenário da Conitec. O primeiro questionamento foi em relação ao tempo de seguimento curto para uma doença crônica. Rachel Riera, representante dos NATS pontuou a necessidade de correção da informação de que foram encontrados cinco estudos, uma vez que apenas um estudo pivotal foi utilizado. Rachel Riera também questionou a análise do GRADE: população utilizada, consideração somente do estudo pivotal, e o método utilizado para avaliar a imprecisão, devido ao tamanho do intervalo de confiança dos estudos. Foi questionado também se foi utilizado o RoB-ME para risco de viés devido a dados faltantes. Frisou-se a necessidade de diminuir a certeza na evidência devido à imprecisão. A convidada do

Conselho Nacional de Justiça, Clarice Petramale, mostrou preocupações quanto ao preço de entrada do medicamento, e da população que de fato deve se beneficiar com o medicamento. Os representantes do Conselho Nacional de Saúde (titular e segundo suplente) expressaram preocupações sobre o *marketshare* de 40%, uma vez que pode estar subestimado, e o fato de o comparador do ensaio clínico ser placebo. A Coordenadora Geral de ATS pontuou a contradição entre o preço proposto pelo demandante, com importações sem impostos, está mais alto que o preço PMVG 0%. O segundo suplente da SAES, pontuou que para ela o benefício não é claro. O conselheiro representante do CFM frisou a impeditividade do preço. A primeira suplente reforçou a necessidade de inclusão de medicamentos eficientes, eficazes e efetivos que garantam a sustentabilidade do SUS.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendação desfavorável à incorporação do inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbios do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina.

Apreciação inicial do riociguatate para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia combinada dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i) e antagonista do receptor de endotelina (ERA), como alternativa à terapia combinada tripla com selexipague, PDE5i e ERA.

Título do tema: Riociguatate para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia combinada dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i) e antagonista do receptor de endotelina (ERA), como alternativa à terapia combinada tripla com selexipague, PDE5i e ERA.

Tecnologia: Riociguatate

Indicação: Adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia combinada dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i) e antagonista do receptor de endotelina (ERA), como alternativa à terapia combinada tripla com selexipague, PDE5i e ERA.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Bayer S.A.

Apresentação: A apresentação foi feita por representante técnico do NATS-INC do Rio de Janeiro.

Houve uma apresentação do técnico do NATS-INC, que declarou não ter conflito de interesse na matéria e apresentou a demanda que veio da Bayer, com solicitação da incorporação do riociguatate para pacientes com doença de hipertensão arterial pulmonar (HAP) do grupo I, definida como a presença de uma pressão arterial média em repouso de ≥ 25 mmHg, que não alcançaram melhora satisfatória apesar do tratamento com inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i (sildenafil)) e antagonista do receptor de endotelina (ERA) e então

associar o riociguate aos antagonistas do receptor de endotelina (ERA (ambrisentana e bosentana)) comparado a terapia tríplice (selexipague+ERA+PDE5i). A prevalência estimada é de 15 casos por 1.000.000 e uma incidência de 2 a 5 casos por 1.000.000 sendo uma doença rara, mas grave, com a sobrevida mediana de 2,8 anos. Esta doença possui tratamento no SUS estabelecido em PCDT, com 5 opções (Bloqueadores do canal de cálcio, Inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i (sildenafil)), antagonistas de receptor de endotelina 1 (ERA (ambrisentana e bosentana)), prostanoides (iloprost) e selexipague, e o fluxograma do PCDT recomenda que pacientes com risco intermediário e alto que estão sob tratamento de terapia dupla tem como alternativa associar uma terceira droga (preferencialmente selexipague ou o iloprost) como alternativa), e a proposta da demandante seria não ir para a terapia tríplice e sim substituir o inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i (sildenafil)) pelo riociguate. Desta forma ficou estabelecido a pergunta PICO, acrescentando-se os desfechos, como o teste de caminhada de 6 minutos, o CF-OMS, NT-proBNP e piora clínica, e a busca foi feita para ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Neste momento, se fez uma observação relevante que a pergunta clínica não estava alinhada com a proposta econômica do demandante e então foi realizado um ajuste na pergunta de pesquisa para que ficasse alinhado a avaliação econômica encaminhada.

“O uso do riociguarte+ERA, em comparação a terapia tripla (Selexipague+ERA+PDE5i) é custo-efetivo, eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HAP que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i+ERA?”

Após a busca foram selecionados 3 estudos, um ensaio clínico, uma revisão sistemática e uma comparação indireta, mas nenhum deles responde a pergunta da demanda. O ensaio clínico (Replace é um estudo aberto e que chama atenção que somente 4,4% da amostra usou terapia tripla e portanto, conclusões sobre a comparação da terapia tripla vs a terapia dupla não podem ser realizadas com base nesse ensaio clínico

A revisão sistemática de Liu e cols, seguiu a mesma linha do ensaio clínico, pois não identificou estudos de terapia dupla vs terapia tripla e a metanálise realizada sobre 7 estudos mostrou que o riociguate melhorou os resultados quando substituiu o PDE5i, mas baseado nos resultados dos estudos incluídos limitam qualquer conclusão sobre a comparação da terapia dupla (com riociguate) vs terapia tripla.

Estudo de Ornstová e cols, fez uma comparação direta que ele quis avaliar o riociguate associado ou não ao ERA versus selexipague associado ou não a outro medicamento, portanto também não era comparação com terapia tríplice. Comparação foi feita baseada em dois ensaios clínicos, Griphon e o Replace e avaliaram apenas 2 desfechos clínicos, pois os únicos possíveis de serem avaliados, piora de classe funcional e teste caminhada de 6 minutos. Entre as limitações o estudo do Griphon apenas 32% dos pacientes eram terapia tripla e 51% estavam em classe funcional 3, então também fora da nossa população. Desta forma, a análise de desfechos secundários sobre dados de subgrupos gerou um grau de incerteza muito grande, e mesmo assim os autores concluíssem que não havia diferença entre os grupos. No entanto, o parecerista conclui que baseado nas evidências não permitem concluir que as comparações foram equivalentes e portanto, o modelo de análise de custo-minimização encaminhado pelo demandante pode ser questionado em relação a sua validade.

O demandante considerou que as comparações eram semelhantes e encaminhou uma análise de custo minimização, e ele utiliza os custos do SIGTAP e as doses de bula dos medicamentos. Mas o exercício que o parecerista fez foi usar valores do BPS e hipotetizar o uso do iloprostano no lugar do selexipagueno invertendo o resultado de custo econômico para um custo incremental.

Na análise do impacto orçamentário eles o parecerista apresentou os números da análise e que mostrava que no cenário básico do demandante haveria uma economia de R\$ 18 milhões em 5 anos.

Foi apresentado que as agências recomendam o riociguato, mas elas são recomendações de uso como monoterapia.

Em seguida foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico, que identificou 7 tecnologias a 3 delas em fase 3, 1 em fase de pré registro na Ema e na FDA, e o imatinibe em fase 2 e que incluem centros de pesquisa no Brasil.

Especialista também fez uma fala, declarou seu conflito de interesse com a matéria e que é médica pneumologista do centro de hipertensão coronária da Santa casa de Porto Alegre, e fez uma introdução dos efeitos do medicamento para melhor raciocínio das trocas entre as drogas, dizendo que mesmo com os tratamentos há muita mortalidade nestes pacientes, e que a classificação de risco é exatamente em relação ao risco de morte e desta forma, os pacientes que são classificados como risco intermediário e já são indicados para terapia dupla e ponderou que o uso dos inibidores da fosfodiesterase tem um problemas de titulação e acesso. Além disso, mostrou dados de um estudo de vida real realizado no Brasil, de uma coorte que fez uso do riociguato, com melhora nos diversos desfechos avaliados.

Na sequência foi apresentada a perspectiva do paciente, que se apresentou, e declarou não ter nenhum conflito de interesse com a indústria, e mostrou sua história desde seu estado antes do diagnóstico, o aparecimento dos sintomas, com muita tosse, fadiga, não conseguia dormir, até que após muitas consultas sem diagnóstico, foi internada e então foi feito o diagnóstico HP primária idiopática veno oclusiva, neste momento estava fazendo uso do sildenafil e depois tentou usar o iloprostano e relatou que não conseguiu se adaptar e então foi indicada ao riociguato, e o seu acesso ao riociguato foi feito de forma judicial e isso melhorou muito sua qualidade de vida, sendo um pouquinho mais de independência e então conseguiu passear, ir para praia que era um sonho, então melhorou muito minha qualidade de vida.

Por fim foi aberto as perguntas a Dra. Fernanda e ao Carlos. Iniciou-se ponderando a importância da avaliação econômica esta alinhada com as evidências.

Seguiu-se com a colocação da SAE, questionou se com a experiência médica da especialista ela conseguiria dar um parâmetro de tempo médio da manutenção do pacientes sob eficácia do riociguato, e se haveria preferências entre as tecnologias. A especialista disse que na vida real o que é difícil é a dificuldade no acesso ao e que o tempo de efetividade era muito difícil de determinar, mas que a coorte do estudo de vida real haviam pacientes há 3 anos ainda com boas respostas ao riociguato, mas o que era mais relevante seria conseguir antes o paciente em terapia dupla, pois uma vez que foi para a terapia tripla estes pacientes já são encaminhados ao centro de transplante, pois se houver falha não há mais o que fazer a não ser o transplante,

ou envolver os pacientes nos estudos clínicos. Foi feita uma correção em relação a definição da HP que não é ≥ 25 mmHg e sim 20mmHg e que nesta doença as decisões sobre incorporação na HP estão fugindo do padrão de outras drogas e que sirva de mal exemplo de baixa evidência e que não tem muita explicação o porquê isto está ocorrendo. Além disso como na prática as incorporações estão acontecendo. A especialista fez uma ponderação que talvez seja porque o PCDT ficou muito tempo sem atualização e incorporações e atualmente o sistema está correndo atrás do atraso e que no momento há muitas drogas que estão sendo desenvolvidas e que sim há dificuldade na implementação da terapia tripla, e que a titulação do selexipague é difícil mesmo, feito por evento adverso, e apesar da incorporação existe uma dificuldade na titulação.

O técnico complementou que não existe dúvida que o riociguate funciona, mas que a comparação deveria ser dupla terapia vs dupla terapia, e aí sim entender o impacto econômico disso, que no momento não se sabe, e se houver melhora isso teria um custo R\$ 90.000 por ano e se houver um aumento de QaLy de 0,1 ou 02, isso daria um ICER alto, mas a indústria não apresentou esse cálculo provavelmente porque não seria custo-efetivo, e então a demandante viu uma opção de comparar com a terapia tripla com resultado cost-saving, ela abriu mão da qualidade da evidência e agora certeza de evidência é nula. Por outro lado, mesmo renunciando a uma boa evidência e dúvida na vantagem da incorporação do riociguate, mas estamos falando de um risco de incerteza de custo de patamares relativamente baixos. A especialista enfatizou que o switch envolve uma opção adicional e não uma adição, seguindo um medicamento em relação ao outro, pois o mecanismo do sildenafil é o mesmo.

Sobre a implementação do selexipague foi comentado que o problema já está sendo resolvido em um projeto piloto, para ser implementado em larga escala em breve.

Recomendação: Após discussão, iniciou-se a votação que discutiu de forma resumida os principais pontos deixando explícito a falta de evidência para o cenário de incorporação proposto, da comparação do riociguate para terapia dupla vs a terapia tripla, e que como a apresentação da incorporação é inicial, seria o ideal entender o posicionamento da empresa, dado toda a discussão que foi feita do cenário, que não está claro a melhor forma de incorporar o riociguate. Assim sendo, por maioria simples a recomendação preliminar vai como desfavorável.

Apreciação inicial do olaparibe para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário avançado, recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau, BRCA mutado, que responderam à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Título do tema: olaparibe para o tratamento de pacientes adultas com carcinoma de ovário avançado, recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau, BRCA mutado, que responderam à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Tecnologia: olaparibe

Indicação: tratamento de manutenção em pacientes adultas com carcinoma de ovário avançado, recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau, BRCA mutado, que responderam à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Solicitação: incorporação.

Demandante interno: Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Demandante externo: AstraZeneca.

Apresentação inicial do tema por: NATS do INCA.

ATA: A técnica do NATS explanou sobre a doença e o contexto clínico de tratamento no SUS, onde identificaram a vigilância ativa como recomendação na diretriz de diagnóstico e tratamento publicada em 2019. O preço proposto pela empresa AstraZeneca foi de R\$ 10.216,90 para a apresentação de 150 mg e representa um desconto de 27% sobre o preço máximo de venda ao governo. Antes de apresentar os dados de eficácia, a técnica explanou sobre o teste para verificação da mutação em BRCA 1 e 2, o qual não está disponível no SUS e é necessário para identificar a paciente elegível ao tratamento com olaparibe. Para avaliação da eficácia foram apresentados os resultados um ensaio clínico randomizado que comparou olaparibe com placebo. Para sobrevida global, a hazard ratio (HR) foi de 0,55 (IC 95% 0,40 a 0,76), e para sobrevida livre de progressão, a HR foi de 0,33 (IC95% 0,25 a 0,43). Para ambos, a certeza da evidência foi considerada alta. Eventos adversos graus 3 ou 4 foi numericamente superior nas pacientes que receberam olaparibe. A certeza da evidência foi considerada alta. Como o demandante externo incluiu o mesmo estudo, a técnica apresentou apenas as divergências na avaliação do risco de viés e certeza da evidência entre as análises feitas pelo NATS e pela empresa. Na avaliação econômica (AVE), ambos demandantes utilizaram um horizonte temporal de 50 anos. O demandante externo calculou a efetividade a partir de uma análise de sobrevida particionada. O NATS do INCA calculou a efetividade com o método de *hazards*. Outras diferenças metodológicas foram apontadas pelo técnico do NATS. Nos resultados da AVE do NATS do INCA, o uso de olaparibe traria um ganho de 5,7 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 121.480,79/AVAQ. Já o demandante externo, obteve um ganho de 5,39 AVAQ e uma RCEI de R\$ 102.947,42/AVAQ. A população utilizada nos cálculos do impacto orçamentário (IO) variou de 563 em 2024 a 639 pacientes em 2028. Como nos cálculos dos demandantes houve diferença nos valores assumidos para o custo global do tratamento, isso impactou nos valores finais do IO. Assim, os valores do IO calculado pelo INCA, com *market share* variando até 50%, gerou incrementos de R\$ 12,2 milhões no primeiro ano da incorporação, até R\$ 103,2 milhões no quinto ano da análise, totalizando R\$ 281,9 milhões em 5 anos (cenário base). No cenário alternativo 1, com *market share* chegando a 70%, o acumulado em 5 anos foi de R\$ 457,7 milhões. O IO calculado pelo demandante externo resultou em incrementos de R\$ 6,9 milhões no primeiro ano e R\$ 85,9 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 259,2 milhões em 5 anos. Não foram identificadas tecnologias no horizonte tecnológico. Houve a participação de uma paciente para a perspectiva do paciente. A escolha se deu após chamada pública de número 51, disponibilizada no período de 29 de dezembro a 21 de janeiro de 2024 e contou com 26 inscritos. Foi selecionada uma paciente de São

Paulo, diagnosticada há 4 anos com câncer de ovário avançado com mutação em BRCA-2. Recebeu tratamento com quimioterapia seguido por cirurgia. O médico prescreveu olaparibe para manutenção, o qual foi obtido por processo judicial e está em uso há 3 anos, com previsão de encerrar o tratamento em breve. A paciente relatou os benefícios do tratamento oral, administrado em domicílio, evitando o deslocamento, e dos poucos efeitos colaterais que apresenta, como constipação e fadiga, sem impactar nas atividades diárias. Mencionou também o benefício de não ter a queda de cabelo, que é um efeito colateral da quimioterapia que abala o emocional das pacientes. Por parte do plenário, houve questionamento da representante do segmento dos usuários, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a respeito do acesso ao medicamento por meio de liminar, se teve alguma dificuldade ou demora, e se recebe o medicamento de forma regular. A paciente informou que a operadora do plano de saúde passou a fornecer o medicamento 2 meses após decisão judicial e desde então, recebe regularmente, sem atraso. Ao término desta participação, houve a fala do médico oncologista especialista em tumor ginecológico. A representante do SECTICS solicitou esclarecimentos sobre o uso de outro inibidor de PARP – niraparibe – também disponível no Brasil, e se há necessidade de realizar o teste de mutação em BRCA. O médico explicou que a realização do teste independeria do medicamento, e que a eficácia de olaparibe e niraparibe são semelhantes, diferenciando na toxicidade e duração do tratamento. Niraparibe tem indicação em bula para utilização em 3 anos e olaparibe, 2 anos. Também falou a respeito da relevância de ter um medicamento disponível para estas pacientes que, hoje são apenas acompanhadas, sem nenhum tratamento. Os inibidores de PARP, como olaparibe e niraparibe, hoje são modificadores da doença. Finalizou explicando sobre a importância da realização do teste de mutação em BRCA, não apenas para a escolha do tratamento, mas também para o diagnóstico precoce do câncer de ovário e de mama e cirurgias preventivas. Após a fala do especialista, representante do CONASEMS questionou o representante da SAES a respeito dos testes genéticos no SUS, o qual informou que não há perspectiva de incorporação no curto ou médio prazo, sendo isso uma problemática já instalada e recorrente em relação a demandas que tem passado pela Conitec. Não há plano ou programa para expansão da testagem genética porque a capacidade dos laboratórios existentes é muito limitada, favorecendo as ofertas feitas pelas empresas que demandam a incorporação de medicamentos, em fornecer conjuntamente o teste. Por conta do horário, a reunião foi encerrada e deu continuidade no dia seguinte (11/04/2024), período da manhã. A representante do SECTICS questionou o técnico do NATS sobre a percentagem de pacientes resistentes ao tratamento com platina. O representante da Anvisa questionou sobre a garantia de que haverá a testagem para mutação em BRCA por parte da empresa AstraZeneca e se o valor do teste foi considerado nos cálculos do IO. O técnico informou que o valor do teste foi incluído para triar todas as pacientes com câncer de ovário e que no dossiê da empresa consta a proposta de fornecimento do teste para todas as pacientes. A representante suplente da SAES, manifestou sua preocupação com a proposta da empresa, por não haver definição do tempo de fornecimento do teste e pelo potencial impacto na sustentabilidade da incorporação do medicamento. O representante do CNS sugeriu que seja especificado no termo assinado com a empresa, o tempo de fornecimento, deixando de forma clara e pública o

compromisso da empresa. A representante do SECTICS mencionou sobre a magnitude de efeito do medicamento, tanto na sobrevida global, quanto na livre de progressão, também apontou o vazio tecnológico para esta doença, após o tratamento com quimioterapia, e expos a preocupação com o teste de mutação e o preço do medicamento. Em função disso, sugeriu recomendação desfavorável à incorporação, a fim de aguardar uma nova proposta da empresa durante a consulta pública. A representante da Coordenação Geral de Câncer da SAES, participando como convidada, questionou o motivo para a demanda ter sido avaliada por medicamento ao invés de classe terapêutica (inibidores de PARP). O técnico explicou que o niraparibe não foi incluído no pedido de incorporação porque os dados de sobrevida global ainda estão imaturos e com menos tempo de seguimento dos pacientes. A respeito do teste, explicou que na AVE atual, já incorporou alguns parâmetros que poderiam auxiliar na avaliação da incorporação do mesmo. A coordenadora da CGATS complementou, informando que a empresa AstraZeneca vem ofertando o teste, mas para um número limitado de pacientes, abaixo da proporção que teria indicação. O representante do CONASS sugeriu que a SAES fizesse uma análise de quanto tempo seria necessário para a empresa fornecer o teste até que o mesmo fosse incorporado no SUS. Em função do técnico do NATS do INCA ter reforçado que incluiu na AVE os custos do teste, a representante do SECTICS propôs que a recomendação fosse favorável à incorporação, visto que este era um dos pontos críticos inicialmente apontados para incorporação do medicamento. O representante da Anvisa destacou então, que se a recomendação fosse dessa forma, a Conitec já estaria assumindo que haveria a incorporação do teste, mas que, de qualquer forma, haveria necessidade de durante um tempo, a empresa AstraZeneca fornecer o teste, para que a rede se organizasse. A representante da SAES reforçou seu voto desfavorável à incorporação em função dessa potencial dependência do fornecimento do teste por parte da empresa, pois deixaria questões em aberto. Seguindo essa linha de raciocínio, alguns membros do comitê consideraram que seria necessário primeiramente esclarecer dúvidas e definir processos com a empresa, votando então desfavoravelmente à incorporação neste primeiro momento.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de abril de 2024, deliberaram por maioria simples, recomendação desfavorável à incorporação do olaparibe no tratamento de pacientes com adultas com carcinoma de ovário avançado, recentemente diagnosticado, seroso ou endometriode de alto grau, BRCA mutado, que responderam à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.

Apreciação inicial do inotersena para tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença.

Título do tema: Inotersena para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina em pacientes adultos no estágio 2.

Tecnologia: Inotersena nonadecassódica (TEGSEDI®)

Indicação: Paciente com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina em adultos no estágio 2

Demandante: PTC farmacêutica do Brasil

Apresentação: A apresentação foi feita por técnico do DGITS

Houve uma apresentação do técnico do DGITS, que declarou não ter conflito de interesse com a matéria e apresentou a demanda da PTC farmacêutica, com solicitação da incorporação do inotersena para pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina em adultos no estágio 2. A prevalência estimada é de 1 caso para cada 100.000 e os sintomas aparecem em média aos 30 anos de idade. Técnico esclareceu o contexto da demanda, que era uma segunda solicitação e que a demanda atual era diferente da anterior por restringir a população em estágio 2 da doença. Como neste estágio não há previsão de tratamento no PCDT e assim o inotersena seria uma alternativa para o tratamento no estágio 2 da doença, determinando a pergunta pico das evidências que foi utilizada para a busca por ensaios clínicos e/ou revisões sistemáticas, e que após a busca e os critérios de seleção aplicados, foi identificado 1 ensaio clínico randomizado (denominado de NEURO-TTR) e dois estudos adicionais da mesma coorte do ensaio clínico, sendo 1 estudo de análise post-hoc e 1 estudo de extensão open-label. Desta forma, não houve evidências adicionais, em relação a primeira solicitação, adicional ao estudo NEURO-TTR mostrado na demanda anterior, mas agora a análise tem foco nos dados do subgrupo de pacientes no estágio 2. Os resultados do subgrupo mostram uma eficácia, estatisticamente significativa no questionário mNIS+7 e no Norfolk QoL-DN a favor do inotersena, além disso o estudo que fez análises post-hoc, mostrou que subpartes do questionário NIS manteve os resultados a favor do inotersena quando comparado ao placebo. O estudo de extensão mostrou que o grupo placebo que começou a receber inotersena na fase aberta do estudo teve seus níveis de TTR controlado e os desfechos também melhoraram com o início do uso da droga. O delineamento do estudo não mostrou risco de viés significativo, mas a qualidade da evidência foi rebaixada para moderado devido aos resultados serem de uma análise de um subgrupo impactando a certeza sobre o verdadeiro tamanho do efeito. Dados de segurança também chamam atenção, por serem mais frequentes no grupo inotersena, mas devido ao pequeno n de eventos adversos não há possibilidade de conclusões com maior certeza. Em relação ao custo a empresa ofertou com desconto de 47% sobre o valor sem imposto, na modalidade de importação direta, com o preço de R\$ 16.284,77 a dose. Em relação a avaliação econômica, o modelo utilizado é o que se encontra em alguns estudos e que também foi utilizado em outras agências, mas há incerteza nas probabilidades de transição e principalmente em relação ao tamanho do efeito utilizado para a eficácia do inotersena na entrada de dados no modelo. O resultado da avaliação econômica mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 4.495.038/AVG e que após uso dos dados de utility o resultado da análise de custo-utilidade foi para R\$ 1.587.709/AVAQ. Na análise de impacto orçamentário foram utilizados os dados baseados em epidemiologia, e levado em consideração somente a população de pacientes em estágio 2 da doença, com um IO incremental no primeiro ano de R\$57.431.283 em 1 ano e de R\$ 328.123.589 acumulado

em 5 anos. E por fim, foi mostrado que o inotersena foi recomendado a ser incorporado no sistema público de saúde do Reino Unido, da Escócia e no Canadá.

Na sequência houve a fala de um paciente para melhor entendimento da perspectiva do paciente. A fala começou com um paciente do sexo masculino, que relatou ter origem de Taiwan e que teve dificuldade até fechar o diagnóstico, mas que após o diagnóstico de PAF-TTR em estágio 1, no ano de 2019, utilizou tafamidis meglumina. Em 2020, já em estágio 2, usou inotersena, com acesso por via judicial. Não soube avaliar se o medicamento desacelerou o avanço da doença, mas questionou se ela não teria progredido mais rápido sem o uso dele. Atualmente, está em estágio 3 e faz uso do patisirana. Por sua vez, a representante suplente mencionou que, após os primeiros sintomas, passou um ano realizando tratamento sem efeito terapêutico, tendo em vista que recebeu o diagnóstico errado, inicialmente. Com o diagnóstico correto, de PAF-TTR em estágio 2, passou a usar inotersena, com acesso por via judicial. Após o medicamento, considera que, apesar de usar bengala, consegue ter vida social e exercer suas atividades diárias sozinha e com mais facilidade.

Na sequência foi apresentado os dados da área de monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) que identificou duas tecnologias, Eploterseno em registro na ANVISA e o vitrusirana que já tem registro no Brasil, EMA e FDA.

A especialista foi chamada para sua fala e já acionada para elucidar a questão relacionada aos estágios da doença, principalmente em regredir do estágio 2 para o 1 da doença. Médica especialista apresentou sua formação e seu conflito de interesse, e explicou que a ideia do tratamento é estabilizar a doença, mas que, sim, é possível que o paciente regrida do estágio 2 para o estágio 1 da doença. Foi questionado se a especialista tinha experiência com o uso do inotersena na fase precoce da doença e a médica respondeu que, não, e que normalmente o tratamento inicial é o tafamidis e a indicação se dá nesta fase de transição de fase 1 para a fase 2 da doença, na falha do tratamento. Mas quando questionada, na prática clínica se o paciente estiver na fase 1 com falha ao tafamidis se na prática não receberia a indicação já do inotersena e não ficaria esperando evoluir para a fase 2 da doença e a especialista disse que sim, haveria esta condição de não se esperar a fase 2 da doença aparecer.

Por fim, foi aberto as colocações do plenário, que inicialmente foi discutido o quanto está sendo gasto com as judicializações no momento, dado que não estava disponível e foi solicitado que fosse levantado para o retorno da consulta pública, e entrou-se em discussão que este não era um dado para ser trazido para a discussão na reunião. Em seguida, foi lembrado sobre a incerteza do tamanho do efeito dentro do cenário proposto.

Desta forma, a recomendação preliminar foi encaminhada como desfavorável para a consulta pública, por unanimidade com as ponderações que há incerteza sobre a evidência e principalmente os dados que foram levados a análise econômica e além disso, que os resultados da razão de custo-utilidade de mais de R\$ 1,5 milhões/AVAQ estavam aquém do razoável para incorporação.

NOME	INSTITUIÇÃO
------	-------------

Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Clarice Alegre Petramale	CNJ
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS

11 de abril de 2024

Apreciação inicial do abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm).

Título do tema: abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm).

Tecnologia: abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida.

Indicação: tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático.

Solicitação: incorporação.

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

Demandante externo:

Apresentação inicial do tema por: NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: O oncologista explanou sobre câncer de próstata e sobre linhas de tratamento atualmente existentes para tratamento da doença. Posteriormente explanou sobre os medicamentos orais pautados na reunião para tratamento do câncer de próstata. Após a explanação do oncologista foi aberto o espaço para sanar dúvidas com o mesmo. Após questionamento sobre a sensibilidade a castração, o especialista pontuou que pacientes sensíveis a castração são aqueles recém diagnosticados e não fizeram uso de nenhum medicamento para tratamento da doença. Também foi questionado se na prática clínica teria alguma diferença ou preferência entre os quatro medicamentos pleiteados. O oncologista explicou que os medicamentos possuem benefícios muito similares e que são igualmente eficazes e bem toleradas. Um membro do plenário também fez questionamentos sobre os tratamentos avaliados e os existentes no SUS para tratamento da doença. A representante do CNJ questionou se após a falha de um destes medicamentos avaliados o paciente poderia fazer uso de um dos outros três. O oncologista explicou que os estudos mostraram que a taxa de resposta após a falha é muito baixa e que a resistência a uma das tecnologias avaliadas implica na resistência a outra. O especialista pontuou que esta demanda, por se tratar de medicamentos com perfil de segurança e eficácia similares, o ponto principal a ser analisado é a custo-efetividade. Foi discutido sobre a disponibilidade da abiraterona no SUS e sua avaliação nesta população. A técnica do NATS explanou sobre o contexto da demanda que surgiu com a atualização do PCDT e o contexto clínico de tratamento no SUS com apresentação das DDT vigentes. Posteriormente foi apresentado a pergunta PICO e início a apresentação dos resultados. Para o desfecho de sobrevida global a técnica do NATS mostrou que todas as intervenções avaliadas foram superiores aos comparadores, sendo a apalutamida apresentando melhor benefício. No desfecho sobrevida livre de progressão todas as intervenções também foram superiores aos comparadores, sendo a terapia tripla de darolutamida, docetaxel e TPA a que apresentou melhor benefício. Com relação a segurança, as análises indiretas mostraram que o docetaxel possui o pior perfil de segurança. A certeza da evidência foi alta a moderada. Posteriormente a técnica iniciou a apresentação da avaliação econômica. De maneira geral, duas tecnologias apresentaram um maior ganho de anos de vida ajustados pela qualidade: apalutamida e darolutamida. Apalutamida e enzalutamida apresentaram os maiores custos incrementais. Apenas a abiraterona apresentou um resultado abaixo do limiar de custo-efetividade. Na análise de sensibilidade os parâmetros que mais afetaram os resultados foram a eficácia para sobrevida global, os valores de utilidade para pré-progreção e os custos das tecnologias avaliadas. A técnica apresentou o impacto orçamentário envolvendo cinco cenários com um crescimento de introdução no mercado de 10% ao ano. Nos AIO a incorporação da abiraterona mostrou um impacto variando de 164.556.064 a R\$ 270.343.135. O cenário de incorporação darolutamida (R\$ 3.024.651.611), enzalutamida (R\$ 4.587.531.936) e apalutamida (R\$ 5.379.034.320). A técnica apresentou que as recomendações pelas agências internacionais sempre foram

mediante a acordo comercial ou de acesso ao paciente. A técnica do DGITIS apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico. Foram identificadas duas tecnologias, o saruparib, sem aprovações sanitárias e o relugolix com aprovações no EMA e FDA. Os dois medicamentos tem registro de estudo no Brasil. Após a apresentação do MHT, iniciou-se a perspectiva do paciente. A representante do DGITS relatou que foi aberta as chamadas públicas 12 e 15 de 2024 que tiveram 4 e três inscrições, respectivamente. O primeiro paciente relatou sua experiência com a apalutamida. O paciente pontuou que não tem conflito de interesse com indústria e iniciou seu relato com a doença. Declarou que faz uso de 4 comprimidos diariamente com apalutamida a 5 meses. Apresentou onde faz os tratamentos para a doença e os resultados dos exames com esse tempo de tratamento como redução da próstata e do PSA, não progressão óssea da doença. O paciente relatou que não tem efeitos adversos ao medicamento, fazendo suas atividades normalmente. Após o relato iniciou a apresentação do segundo paciente. O segundo paciente descreveu os resultados quando diagnosticou a doença. Declarou que participou de um ensaio clínico patrocinador por uma indústria. Iniciou o tratamento com enzalutamida um comprimido ao dia. Depois de seis meses de tratamento, praticamente todas as lesões desapareceram com PSA bastante reduzido. De efeito colateral o paciente relatou que tem ginecomastia e fogaços. Como ele estava no braço placebo, todos os resultados são devido a enzalutamida. Não teve perguntas por parte do plenário aos pacientes.

Foi aberta a sessão de perguntas. O representante do Conass questionou o tamanho do efeito da abiraterona para sobrevida global. Pontuou que está claro o benefício do medicamento. A técnica do NATS respondeu com valores de hazard ratio com os intervalos de confiança. A representante do NATS questionou se quimioterapia seria com docetaxel que foi respondido positivamente. Posteriormente a representante do NATS apresentou dados de abiraterona comparado ao placebo sobre tempo de acompanhamento e progressão. A representante do CNJ explanou sobre os medicamentos e termos médicos apresentados, e como deveriam ser apresentados nos relatórios técnicos. Também explanou sobre os resultados dos estudos e do ganho de sobrevida dos medicamentos. Após várias dúvidas sobre o termo “sensível”, o representante do NATS explicou o termo e o uso anteriormente de medicamentos ou não. A diretora do DGITIS, após as discussões ressaltou o resultado de eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da abiraterona monoterapia e com docetaxel.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendação favorável à incorporação da abiraterona monoterapia e com docetaxel no tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm).

Apreciação inicial do abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia.

Tecnologias: Abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida

Indicações: Tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia

Solicitação: Incorporação para apalutamida, daralutamida e enzalutamida e ampliação de uso para abiraterona

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

Apresentação: Nats Hospital Alemão Oswaldo Cruz (Haoc)

ATA: Nesta reunião foram apresentados dois temas que envolvem a avaliação de medicamentos para o tratamento de câncer de próstata. O primeiro que diz respeito ao câncer de próstata metastático sensível à castração, o item 7 de pauta, foi apresentado antes do tema que será descrito nesta ata. Essas observações preliminares se fazem necessárias porque no início da apresentação do item 7 da pauta, um especialista médico convidado fez uma contextualização mais ampla sobre o câncer de próstata, explicando as terminologias médica empregadas para a classificação dos tumores em sensíveis ou resistentes à castração; caracterizando os diferentes grupos de pacientes incluídos nas análises desses medicamentos e falando sobre os tratamentos e condutas médicas atualmente utilizados. De forma mais específica, explicou que o câncer de próstata é uma doença bastante sensível às manipulações hormonais e que a ação dos medicamentos orais selecionados para a avaliação pelo Comitê de Medicamentos teria como alvo justamente o controle dos níveis de hormônios específicos dos pacientes com a doença. Disse também que há estudos randomizados de fase 3 cujos resultados demonstraram aumentos de sobrevida em indivíduos com câncer resistente à castração que fizeram uso das medicações orais em análise. Ao final da apresentação, membros do Comitê de Medicamentos fizeram perguntas ao especialista, para pedir informações mais detalhadas sobre as terminologias médicas utilizadas na classificação dos diferentes estágios da doença e das condutas médicas normalmente empregadas em cada um desses estágios. Perguntou-se também sobre a eficácia dos tratamentos. A essa pergunta o especialista respondeu que não se espera diferenças em eficácia entre os quatro medicamentos avaliados, mas destacou que podem haver algumas diferenças em relação aos perfis de segurança. Em seguida representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) perguntou ao especialista sobre os comparadores utilizados nos estudos clínicos, citando o tratamento hormonal e a associação entre o tratamento hormonal e a bicalutamida. O especialista respondeu que a bicalutamida é uma medicação mais antiga que também tem como alvo o controle dos níveis de hormônios específicos, cujo uso, entretanto, não foi relacionado a aumento de sobrevida. O representante do CONASS questionou se haveria superioridade dos tratamentos com os medicamento em análise em relação ao tratamento com bicalutamida. O especialista disse que em um estudo compararam-se tratamentos com enzalutamida associada a terapia hormonal e bicalutamida associada á terapia hormonal e que a associação com

enzalutamida se mostrou mais eficaz em termos de sobrevida. Em seguida representante do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) perguntou ao especialista se faz parte da conduta médica utilizar, após a falha de um dos medicamentos em análise, outro da mesma classe. O especialista respondeu que a utilização de outro medicamento após a falha não traria benefício adicional ou benefício muito baixo, de forma que a conduta não é utilizada. A representante perguntou se havia algum nicho ou subpopulação de pacientes para a qual se indicaria preferencialmente algum dos quatro medicamentos em análise. O especialista respondeu que, para as indicações em análise, não haveria indicação preferencial. Em seguida, representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) perguntou sobre o contexto de tratamento da população resistente à castração e não tratada previamente, questionado se, para esses pacientes, o tratamento medicamentoso seria conduzido com abiraterona ou docetaxel ou a com a associação entre os dois. O especialista respondeu que neste contexto podem ser utilizadas a abiraterona, a enzalutamida e o docetaxel. Complementou que nunca se compararam os tratamentos com abiraterona e docetaxel. Disse que o que ocorre na prática clínica é a instituição de tratamentos com docetaxel para pacientes que apresentam muita dor, alto volume de doença e pior condição física, enquanto os medicamentos que agem nos hormônios são utilizados nos pacientes com melhor condição física. Na sequência representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) do Ministério da Saúde disse que em 2019 avaliou-se na Conitec a abiraterona para câncer resistente à castração, com incorporação desse medicamento. Em seguida perguntou ao especialista se, nesta nova apreciação, pretendia-se excluir a indicação que fora aprovada em 2019 e analisar em conjunto toda a classe de medicamentos. Ao questionamento o especialista em conjunto com representante do Nats do Haoc expellicaram que a abiraterona fora incorporada em 2019 para a indicação de tratamento de câncer de próstata resistente à castração e falho de tratamento prévio com docetaxel e que nesta reunião, outras indicações seriam avaliadas. Após a apresentação do item 7 da pauta, técnica do Haoc iniciou a apresentação das evidências clínicas e econômicas relativas ao uso dos medicamentos em análise para três populações, a saber: 1. indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático; 2. indivíduos com CPRC metastático e sem tratamento prévio e 3. indivíduos com CPRC metastático com uso prévio de quimioterapia. A técnica falou então sobre a origem da demanda em análise, explicando que, inicialmente em reuniões de escopo para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, os especialistas médicos priorizaram a enzalutamida para avaliação porque o medicamento é registrado na Anvisa para todas as indicações em análise citadas acima (1 a 3). Prosseguiu dizendo que em momento posterior, pela consulta de diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento do câncer de próstata, decidira-se, em conjunto com especialista, incluir os outros três medicamentos aqui em análise. Em seguida fez um resumo dos tratamentos medicamentosos preconizados na DDT do Adenocarcinoma de Próstata (AP), apresentando o algoritmo de tratamento para cada população em análise. Paralelamente, apresentou algoritmo de tratamento proposto para cada uma das populações já incluindo os novos medicamentos. Explicou que os medicamentos bicalutamida e flutamida, preconizados na DDT de AP, atualmente são utilizados apenas para mitigar os sintomas advindos da terapia de privação androgênica

durante quatro semanas e que não se utiliza mais o tratamento em longo prazo. Iniciou então a apresentação das evidências científicas sobre a utilização dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração com doença não metastática. Disse que os comparadores utilizados foram a terapia de privação androgênica (TPA) isolada ou em associação à bicalutamida, de acordo com o que se preconiza na DDT de AP. Disse que não foram identificados estudos nos quais se comparassem os medicamentos em análise e a associação entre TPA e bicalutamida, e que, dessa forma, a evidência científica disponível fora baseada em estudos nos quais se utilizara a TPA isolada como comparador. Sobre a evidência científica, falou que tratamentos com os três medicamentos em análise, associados à TPA, foram considerados mais eficazes que a TPA isolada, quando se avaliaram os desfechos sobrevida global (SG) e sobrevida livre de metástases (SLM). Disse que não foram identificadas diferenças entre os três tratamentos analisados em relação aos desfechos citados. Em relação aos eventos adversos graves, explicou que o tratamento com TPA isolada demonstrou um perfil de segurança mais favorável que os medicamentos em análise, mas que não houve diferenças entre os tratamentos avaliados. Em seguida iniciou a apresentação das evidências científicas sobre o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e que não foram tratados anteriormente. Nessa tela, disse que as intervenções avaliadas foram a abiraterona e a enzalutamida em associação com TPA, complementando com a lista de comparadores utilizados, a saber, quimioterapia com docetaxel, placebo, bicalutamida e flutamida associados à TPA. Seguiu explicando que, em relação à sobrevida global, os tratamentos com enzalutamida e abiraterona associados à TPA foram mais eficazes que a TPA isolada e sem diferença entre si. Em relação ao desfecho sobrevida livre de progressão radiológica (SLP) explicou que os tratamentos com enzalutamida e abiraterona foram mais eficazes que a TPA isolada e igualmente eficazes entre si. Disse que, para o desfecho SLP, o tratamento com enzalutamida associada à TPA foi mais eficaz que aquele com bicalutamida associada à TPA. Passou a falar sobre as evidências científicas concernentes ao tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e tratados anteriormente com docetaxel. Disse que para essa população a intervenção em análise foi a enzalutamida associada à TPA e que os comparadores foram quimioterapia, placebo, abiraterona e bicalutamida associadas à TPA. Em análise do efeito dos tratamentos na SG, disse que o tratamento com enzalutamida foi mais eficaz que TPA isolada e não diferente da associação entre abiraterona associada à TPA. Explicou que, para o desfecho SLP, o tratamento com enzalutamida foi mais eficaz que os tratamentos com abiraterona e TPA isolada. Passou então a falar sobre os estudos econômicos de custo-efetividade elaborados para cada uma das três populações em análise. Para o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático foram comparados tratamentos com apalutamida, darolutamida e enzalutamida associadas à TPA em relação à TPA isolada. Para o tratamento de pacientes com CPRC, metastático e sem tratamento prévio foram comparados tratamentos com abiraterona ou enzalutamida em associação à TPA em relação à TPA isolada. Já para os pacientes com CPRC, metastático e tratamento prévio com docetaxel, compararam-se os tratamentos com a associação de enzalutamida e TPA em relação à TPA isolada ou em associação com abiraterona. Apresentou

então os resultados dos estudos de custo-efetividade. Para a primeira população com CPRC não metastático, as razões de custo-efetividade incrementais foram de R\$ 204.350,00 por ano de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) para a comparação entre darolutamida associada à TPA em relação à TPA isolada; de R\$ 362.995,00 por AVAQ para a comparação entre enzalutamida associada à TPA em relação à TPA isolada e de 598.780,00 por AVAQ para a comparação entre apalutamida associada à TPA em relação à TPA isolada. Disse que nenhum dos novos tratamentos foi considerado custo-efetivo em relação ao limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por AVAQ. Prosseguiu mostrando os resultados para a população com CPRC, metastático e sem tratamento prévio. Para esse cenário as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram de R\$ 36.759,00 por AVAQ para a comparação entre abiraterona associada à TPA em relação à TPA isolada e de R\$ 702.849,00 por AVAQ para a comparação entre enzalutamida associada à TPA em relação à TPA isolada. Disse que o tratamento com abiraterona foi considerado custo-efetivo. Na sequência apresentou os resultados decorrentes da análise para a população com CPRC, metastático e tratamento prévio com docetaxel. Nesse caso, as RCEI foram de R\$ 394.563,00 por AVAQ para a comparação entre enzalutamida associada à TPA em relação à TPA isolada e de R\$ 1.052.095,00 por AVAQ para a comparação entre enzalutamida associada à TPA em relação à abiraterona associada à TPA. Ao final da apresentação dos estudos de custo-efetividade, iniciou a exposição das estimativas de impacto orçamentário incremental resultantes da simulação de incorporação das tecnologias em análise. Explicou que, para o grupo de pacientes com CPRC não metastático, a estimativa da população elegível para receber as tecnologias variou entre 1.463 indivíduos no primeiro ano e 1.495 no quinto ano. Informou que a taxa de difusão das tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) foi estimada em 10% ao ano. Disse que uma possível incorporação da darolutamida estaria associada ao menor impacto orçamentário estimado, com desembolso de R\$ 7 milhões no primeiro ano e R\$ 235 milhões no acumulado de cinco anos. Seguiu dizendo que as estimativas para a incorporação de enzalutamida e apalutamida, foram de R\$ 12 e R\$ 15 milhões no primeiro ano e de R\$ 367 e R\$ 451 milhões no acumulado de cinco anos, respectivamente. Seguiu apresentado as estimativas de impacto orçamentário para o cenário com CPRC metastático e não tratados anteriormente. Nesse caso, disse que a população elegível estimada para receber os tratamentos variou entre 15.809 no primeiro ano e 16.327 no quinto ano e a taxa de difusão no SUS foi estimada em 10% ao ano. Para esse cenário as estimativas de impacto orçamentário incremental (IOI) foram de R\$ 13 milhões no primeiro ano e R\$ 308 milhões no acumulado de cinco anos para a incorporação de abiraterona e de R\$ 134 milhões no primeiro ano e de R\$ 3,3 bilhões no acumulado de cinco anos para a incorporação de enzalutamida. Na sequência mostrou as estimativas de impacto orçamentário para o cenário com CPRC metastático e tratados anteriormente com docetaxel. Nessa esteira, disse que a população elegível estimada para receber os tratamentos variou entre 11.029 no primeiro ano e 11.391 no quinto ano e que, com nos outros cenários, a taxa de difusão no SUS foi estimada em 10% ao ano. Disse que para uma possível incorporação da enzalutamida geraria um IOI de R\$ 91 milhões no primeiro ano e R\$ 1,2 bilhões no acumulado de cinco anos. Ao finalizar a apresentação das estimativas de IOI, falou sobre as recomendações emitidas por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Apresentou, para o cenário do CPRC não

metastático, as recomendações de quatro agências, a saber, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC). Disse que todas as agências recomendam a utilização de apalutamida e darolutamida e que duas delas, CADTH e PBAC, recomendam o tratamento com enzalutamida. Seguiu dizendo que para as outras duas populações há recomendação positiva para todos os tratamentos avaliados. Seguiu fazendo um resumo dos resultados apresentados. Logo depois representante do CNJ disse que a forma como foram comunicados os resultados de algumas das comparações entre os tratamentos não estaria em conformidade com o que é indicado metodologicamente. Falou que seria discricionária a decisão de dizer que um tratamento seria superior ao outro, dado que as comparações foram feitas de forma indireta pela técnica de metanálise em rede. As representantes do Nats Haoc disseram, em resposta, que as comparações foram conduzidas para cada população em separado e que a homogeneidade entre os estudos foi previamente avaliada. Disseram ainda que, com o avanço tecnológico, as metanálises em rede gerariam resultados tão confiáveis e até mais precisos que os obtidos a partir de estudos de comparação direta entre tratamentos. Reforçaram que, na comparação entre as populações de cada estudo, identificou-se que seriam homogêneas e que os resultados de eficácia dos estudos individuais poderiam ser combinados por técnica metanalítica, sem prejuízo da qualidade dos resultados sumários obtidos. Em seguida representante dos núcleos de avaliação de tecnologias em saúde (Nats) disse que, em contraponto às falas anteriores, hoje não se poderia afirmar que os resultados advindos de comparações indiretas seriam superiores aos obtidos por comparações diretas. Complementou dizendo que essa seria uma premissa dos ensaios clínicos randomizados e que as comparações indiretas supririam a falta de estudos de comparação direta, mas que não seriam iguais às últimas, em termos de confiabilidade. Na sequência o representante do CONASS concordou com a opinião emitida pela representante do Nats, reforçando que as comparações diretas e indiretas não seriam iguais, e que no caso das indiretas, essas, a priori, seriam o resultado da agregação de estimativas de efeito de diferentes fontes, cujas qualidades metodológicas poderiam variar. Seguiu dizendo que quando se pretende avaliar a superioridade de um tratamento e a possibilidade de substituição por outro, principalmente em situações para as quais as RCEIs entre os tratamentos é muito alta, a utilização de metanálises em rede ou de comparações indiretas não seriam adequadas. Disse que as metanálises em rede poderiam ser empregadas de forma mais adequada para avaliar a possibilidade de que uma tecnologia pudesse ser uma alternativa a outras, mas não substituta de outras. Em seguida representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) sugeriu que se iniciasse a deliberação pela população com CPRC metastático e não tratados anteriormente, para a qual considerou que o processo deliberativo seria mais rápido. Disse que nesse cenário os tratamentos com abiraterona ou enzalutamida associados à TPA seriam ambos mais eficazes que a TPA isolada, mas que somente o tratamento com abiraterona fora considerado custo-efetivo, com uma RCEI de R\$ 36 mil. Sugeriu ao Comitê que se encaminhasse uma recomendação favorável à incorporação da abiraterona somente. Em seguida representante do CONASS perguntou se havia evidência de comparação entre a enzalutamida ou

abiraterona com a flutamida, tratamento já recomendado na DDT de AP. A representante do Nats Haoc respondeu que o tratamento com enzalutamida foi mais eficaz que a associação entre bicalutamida e TAP, quando se avaliou o desfecho SLP. Disse que, para esse desfecho, não houve diferenças entre bicalutamida e abiraterona. A representante do Nats Haoc continuou reforçando que a bicalutamida não seria mais utilizada para tratamento contínuo, mas apenas para tratamento sintomático por período de tempo curto. Em seguida representante do CONASS pediu confirmação sobre a RCEI de R\$ 36 mil, questionando se seria referente à comparação com placebo ou com bicalutamida. A representante do Nats Haoc disse que não foram identificadas evidências que pudessem ser utilizadas para a elaboração de um estudo de custo-efetividade entre enzalutamida ou abiraterona e bicalutamida. Representante do Nats Haoc complementou dizendo que, como fora mencionado pelo especialista, o tratamento com bicalutamida não traria benefícios em termos de SG. O representante do CONASS mencionou fala anterior do especialista sobre a menor eficácia da bicalutamida em relação aos novos tratamentos e perguntou se havia algum estudo no qual esses resultados teriam sido publicados. Representante do Nats Haoc disse que não foram identificados estudos com essa comparação. O representante do CONASS disse que ainda restavam dúvidas se o comparador mais adequado seria a TPA isolada ou a TPA em associação com bicalutamida. A representante da SCTIE disse que o especialista inseriu no *chat* do *software* Teams a referência do estudo em que se compararam enzalutamida e bicalutamida. Representante do Nats Haoc mostrou as recomendações emitidas em diretrizes de tratamento internacionais a respeito do uso de bicalutamida para tratamento de câncer de próstata. Disse que de acordo com essas diretrizes a bicalutamida seria utilizada apenas para melhorar os sintomas (*flare*) e não com o intuito de aumentar a SG. O representante do CONASS disse que ainda não estava seguro para emitir uma recomendação, dado que não havia informações sobre a eficácia relativa entre os tratamentos com bicalutamida e enzalutamida e abiraterona. Em seguida representante dos Nats falou que pelo que compreendia da discussão anterior a bicalutamida não seria mais utilizada na prática clínica como tratamento de longo prazo. O representante do CONASS complementou dizendo que como a bicalutamida não estaria mais em uso, não deveria ter sido incluída como comparador na pergunta de pesquisa. Disse que parece não haver diferenças entre bicalutamida e os medicamentos mais novos em termos de mecanismo de ação e questionou se de fato a bicalutamida seria utilizada somente para o tratamento sintomático. Representante do Nats Haoc disse que o tratamento com bicalutamida como comparador foi incluído na pergunta de pesquisa porque é recomendado na DDT de AP, mas que dada a desatualização dessa DDT, a bicalutamida caiu em desuso. Em seguida representante da SECTICS sugeriu que se deliberasse a respeito da proposta de recomendação favorável à incorporação da abiraterona somente. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) acompanhou a sugestão da representante da SECTICS votando favoravelmente à incorporação da abiraterona somente. Em seguida representantes do Nats e SAES também emitiram recomendação favorável à incorporação da abiraterona apenas. Sem nenhuma oposição manifestada à sugestão da representante da SECTICS, encaminhou-se favoravelmente à incorporação da abiraterona para pacientes com CPRC metastático sem tratamento prévio. Em seguida

apresentou-se um estudo de monitoramento do horizonte tecnológico para as indicações de tratamento em pacientes em estadio metastático. Em seguida iniciou-se a deliberação sobre as propostas de incorporação de apalutamida, darolutamida e enzalutamida para tratamento de pacientes com CPRC não metastático. A representante da SECTICS comentou que as evidências apresentadas para esse cenário estariam associadas a uma incerteza devido às comparações indiretas entre apalutamida e enzalutamida, as opções com melhor eficácia, e que as RCEI para esses tratamentos seriam bastante elevadas. Sugeriu em seguida que se emitisse recomendação não favorável à incorporação desses tratamentos para essa população. A representante dos Nats perguntou à técnica do Haoc sobre os efeitos absolutos das tecnologias na SG. A técnica respondeu que as diferenças entre os efeitos absolutos da apalutamida e enzalutamida e o tratamento padrão com TPA isolada foram de aproximadamente 10 meses, com ganho maior de SG para os novos tratamentos. A representante da SECTICS sugeriu que se emitisse recomendação desfavorável às incorporações e que se oficiassem as empresas produtoras desses medicamentos para pudessem submeter propostas de preços para o Ministério da Saúde, no sentido de se atingirem RCEIs mais favoráveis. Iniciou-se na sequência a deliberação sobre a incorporação da enzalutamida para pacientes com CPRC metastático e falhos a tratamento prévio com docetaxel. A técnica do Nats Haoc apresentou para o Comitê os efeitos absolutos dos tratamentos comparados na SG, dizendo que houve um aumento de cerca de cinco meses na SG nos pacientes tratados com enzalutamida em relação à TPA isolada. A representante da SECTICS sugeriu que se emitisse recomendação desfavorável à incorporação da enzalutamida porque o tratamento com esse medicamento não se demonstrou mais eficaz que o regime com abiraterona, já recomendada na DDT de AP. Como nenhum dos integrantes do Comitê se opôs a sugestão da representante da SECTICS, manteve-se a recomendação inicial desfavorável à incorporação de enzalutamida para o tratamento de CPRC metastático em pacientes falhos de tratamento prévio com docetaxel. Sem mais a discussão foi encerrada.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 128ª reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que se emitisse parecer desfavorável à incorporação dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração não metastático. Deliberaram por unanimidade que se emitisse parecer favorável à incorporação de abiraterona, mas não de enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos não tratados previamente. Deliberaram por unanimidade que se emitisse parecer desfavorável à incorporação de enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos tratados previamente com docetaxel.

Apreciação inicial do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)

Título do Tema: Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)

Tecnologia: Ixequizumabe

Indicação: Tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)

Solicitação: Incorporação

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

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

Ata: Representante do NATS-HAOC iniciou sua apresentação expondo o contexto da demanda e da condição clínica, incluindo o tratamento recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondiloartrite Axial vigente. Posteriormente, apresentou as evidências clínicas, baseadas em revisões sistemáticas com meta-análises indiretas. Nestes estudos, o ixequizumabe não apresentou diferença significativa nos desfechos de eficácia ou segurança considerados, quando comparados aos biológicos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Com base nisso, foi apresentada uma análise de custo-minimização, sendo que o ixequizumabe apresentou custo superior aos seus comparadores nos dois anos de tratamento. Ainda que se considerasse o preço proposto pela empresa na avaliação do ixequizumabe para artrite psoriásica (desconto de 75% em relação ao custo do caso base), ixequizumabe ainda seria mais custoso que os comparadores, embora a diferença seja consideravelmente menor. Similarmente, na análise de impacto orçamentário, em todos os cenários a incorporação do ixequizumabe resultaria em incremento orçamentário, sendo que no cenário principal o incremento seria de cerca de 209 milhões em cinco anos. As agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendam o uso de ixequizumabe para esta indicação. As agências australiana e escocesa de ATS não avaliaram esta tecnologia. Representante da Coordenação de PCDT explicou que a avaliação do ixequizumabe foi solicitada porque no PCDT vigente da espondiloartrite axial há somente um medicamento com mesmo mecanismo de ação, o secuquinumabe, mas que apresenta uso restrito. Avaliações para ampliação de uso foram feitas, mas sua ampliação não foi recomendada. Em reunião de escopo, os especialistas do grupo elaborador do PCDT entenderam que não havia evidências adicionais sobre o secuquinumabe, mas que havia para o ixequizumabe, o que justificaria sua avaliação. Representante da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS) apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico para ambas as avaliações feitas para o ixequizumabe, tendo sido identificadas quatro tecnologias. No caso de pacientes que não responderam aos anti-nflamatórios não esteroide (AINEs), três já têm aprovação em pelo menos uma agência regulatória internacional. Representantes da SECTICS e da Coordenação de PCDT esclareceram que, para esta demanda, o ixequizumabe está sendo considerado para a segunda linha de tratamento. Representante do Conselho Nacional de Saúde

(CNS) afirma não ter compreendido por que a demanda foi solicitada, uma vez que o medicamento em avaliação apresentou mesma eficácia e segurança e custo superior aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Representante do NATS-HAOC informou que um especialista médico estava presente e disponível para esclarecer a dúvida, entretanto, decidiu-se que a discussão ocorreria posteriormente à apresentação da perspectiva do paciente. Similarmente ao MHT, a apresentação feita pela representante de paciente foi única para ambas as demandas do ixequizumabe. A paciente referiu ter recebido diagnóstico de espondilite anquilosante há cinco anos. Inicialmente, fez tratamento com anti-TNF, sem sucesso, passando a receber secuquinumabe e golimumabe e também obteve resultado inadequado. Há oito meses fazia tratamento com ixequizumabe, tendo acesso pelo plano de saúde. Referiu ter melhorado sua qualidade de vida, retornar às suas atividades diárias e controlar a doença. Representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) questionou à paciente se ela utilizou anti-inflamatórios antes de iniciar tratamento com biológicos, para o qual foi respondido que usou um anti-inflamatório por três meses e não respondeu ao tratamento, tendo sido iniciado outro medicamento da mesma classe, o qual ainda utiliza atualmente, mas que isoladamente não apresenta resposta adequada. Foi solicitado à paciente que esclarecesse quanto tempo permaneceu em uso de cada biológico e os motivos de troca, tendo sido esclarecido que o tratamento com secuquinumabe durou 12 meses e tanto este quanto o golimumabe foram trocados devido à falha, de modo que a paciente continuou sentindo dor e os níveis de proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) não foram controlados. Adicionalmente, a representante do DGITS questionou se a paciente apresentou algum evento adverso ao ixequizumabe. A paciente referiu apresentar apenas reações no local de injeção no dia da administração. Representante do CNS solicitou que a paciente comentasse a respeito de sua sintomatologia e sua jornada desde a identificação da perda de eficácia do medicamento até o início de um novo tratamento. A paciente esclareceu que para a avaliação da eficácia do medicamento, são necessários três a seis meses de uso e que no caso do secuquinumabe, a resposta ao tratamento não foi adequada; no caso do golimumabe, ela o utilizou por 24 meses, com uma resposta inicialmente adequada, mas após esse período, apresentou reação alérgica e houve perda de resposta. Comentou ainda que durante o período de falha dos medicamentos e com momentos de crise, apresentava cerca de três horas de rigidez extremamente limitante em que não conseguia se levantar da cama e que, em alguns dias, algum grau de rigidez poderia ocorrer durante o dia todo. Com um medicamento que controle a rigidez, há melhoria da qualidade de vida e possibilidade de realizar suas atividades diárias normalmente. Representante da Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou como foi o processo para obtenção do medicamento via plano de saúde, se foi necessário judicializar, por quanto tempo recebeu o medicamento e se houve alguma interrupção no fornecimento. A paciente referiu que não teve problemas de acesso ao medicamento e nunca necessitou judicializar. O problema ocorreu quando foi necessário fazer troca de um biológico para o outro, pois a liberação se deu após 60-90 dias e foi necessário manter uso de um medicamento que não tinha efeito adequado. A representante da SAES questionou ainda se a paciente apresentou exacerbações ou crises quando ficou sem

medicamento e se foi necessário recorrer a recursos próprios para obter o medicamento. A paciente respondeu que apresentou piora da dor e esclareceu que ela não ficou sem tratamento, mas que entre solicitar o novo biológico e iniciar o tratamento com ele, ela continuou recebendo o tratamento que não estava apresentando o efeito adequado. Sem mais perguntas à paciente, foram feitos agradecimentos e ela foi dispensada. A seguir, o especialista médico foi convidado a esclarecer dúvidas a respeito da demanda. O especialista esclareceu que o ixequizumabe e o secuquinumabe bloqueiam a interleucina 17 (IL-17), apresentando perfis semelhantes de eficácia e segurança, embora não existam estudos *head-to-head*. Comentou que, embora pertençam à mesma classe de medicamentos, o primeiro é um anticorpo monoclonal humanizado, enquanto o segundo é humano, de modo que o primeiro resulta em mais reações alérgicas locais. O perfil de escolha do ixequizumabe é bastante semelhante ao do secuquinumabe, de redução do risco de tuberculose, um dos grandes problemas observados com anti-TNF. Assim, é preferível usar um anti-IL17, principalmente em pacientes com mais fatores de risco para tuberculose. Complementou que o ixequizumabe não agrega em termos de eficácia e efetividade em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, mas se constitui em uma opção de tratamento porque alguns pacientes não respondem ao secuquinumabe, mas podem responder ao ixequizumabe. Comentou que existem pacientes em que houve falha dos 5 anti-TNF e do secuquinumabe, ficando sem opções de tratamento; assim, outro medicamento atende a uma necessidade médica não atendida. Por fim, colocou-se à disposição para esclarecer outras dúvidas. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionou se o ixequizumabe foi testado em pacientes que apresentaram falha ao tratamento com AINE para o qual o especialista esclareceu que o medicamento foi avaliado justamente nesta população, que não apresentou resposta ao AINE e nunca utilizou biológicos. Comentou-se que a perspectiva do paciente e alguns esclarecimentos foram referentes à outra avaliação do secuquinumabe, o que pode ter gerado confusão. Representante da SECTICS esclareceu que a demanda em avaliação diz respeito a pacientes que não utilizaram biológico. Representantes do Comitê de Medicamentos questionaram o porquê dos pacientes que apresentaram falha aos AINES não poderem utilizar os outros medicamentos disponíveis. O especialista convidado esclareceu que em termos de eficácia, o perfil é bastante parecido, mas que a relevância está na segurança, principalmente em se tratando de pacientes com infecções recorrentes, incluindo a tuberculose, ou com risco aumentado para elas ou, ainda, para aqueles que apresentam contraindicações aos anti-TNF. Representante dos núcleos de avaliação de tecnologias em saúde (NATS) questionou ao especialista se a população para a qual o ixequizumabe está indicado corresponde à primeira linha de tratamento com contraindicação aos anti-TNF ou com “epidemiologia positiva” para tuberculose. O especialista concordou com a colocação e afirmou que em caso de falha aos AINES, em 80% a 90% das vezes, utiliza-se o anti-TNF, mas que existe um grupo de pacientes que não apresenta benefício, devido à contraindicação. A representante do NATS comentou que a definição de subgrupo é muito importante, uma vez que isso interfere na estimativa da população elegível para o impacto orçamentário estimado. Com isso, questionou à representante do NATS-HAOC se esse fato não havia sido levantado antes e por isso não foi considerado. A representante do NATS-HAOC respondeu que o grupo fez o

levantamento, mas não identificou uma estimativa de pacientes com contraindicação aos anti-TNF ou com risco aumentado para tuberculose. Assim, consideraram um *market share* reduzido para a população que seria elegível ao tratamento com ixequizumabe. Especialista confirmou que não há estudo clínico que avaliou pacientes que falharam aos AINEs e têm contraindicação aos anti-TNF. Posteriormente, foi discutido sobre a adequabilidade da pergunta de pesquisa para a demanda apresentada, que se a pergunta fosse direcionada para casos de falha com contraindicação aos anti-TNF, seria um caso de “eficácia simples”, mas que diante da pergunta utilizada, não haveria condições de encaminhar a matéria, sendo necessário avaliar as evidências para o caso de falha, correspondendo a outra pergunta clínica. O especialista comentou que o medicamento pode ser utilizado, mas que ele é não inferior aos comparadores e que teria impacto orçamentário incremental. Representante dos NATS chamou atenção que os dados de eficácia comparativa são provenientes de comparações indiretas. Representante do NATS-HAOC questionou ao Comitê que, em caso de necessidade de evidências adicionais, haveria duas possibilidades: (i) uma avaliação considerando pacientes com contraindicações específicas aos anti-TNF, e que já se sabe que não há evidência para essas populações; e (ii) apresentar a comparação com placebo, o que o relatório atual contempla nas evidências clínicas, mas não para as evidências econômicas. Assim, sugeriu apresentar as avaliações econômicas contra placebo em retorno de consulta pública. Esclareceu ainda que a pergunta levantada pelo Comitê era diferente, mas estava contemplada na pergunta respondida pelo grupo, que inclusive considerou *market share* reduzido para representar esta parcela da população. Representante da SECTICS sugeriu o encaminhamento da matéria para consulta pública com parecer desfavorável à incorporação, por não superioridade em relação aos seus comparadores, e levantou questionamento sobre as linhas de tratamento e se, no caso de pacientes com falha aos AINEs e que apresentam contraindicações aos anti-TNF, eles não seriam parte da população da outra demanda referente ao ixequizumabe, o que foi esclarecido pelo especialista. Representante dos NATS questionou ao especialista o que atualmente se faz para esses pacientes, para a qual foi respondido que é necessário fazer um relatório para as Secretarias de Saúde explicando que o paciente não pode receber o medicamento por apresentar contraindicação especificada em bula. Comentou que no caso de São Paulo, o acesso ao ixequizumabe é mais fácil, mas que isso não é uma realidade no Brasil, acrescentando um pouco sobre a jornada do paciente. Em seguida, o Comitê discutiu a respeito das definições de intolerância, contraindicação e reposta inadequada, comentando que, clinicamente, o racional para tomada de decisão é bastante semelhante, mas que para avaliação de incorporação há diferenças, sobretudo quando se considera estimativa de população elegível. Representante do Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde (CONASS) ponderou que é necessário definir quais são as contraindicações absolutas aos anti-TNF, e que nessa situação, seria aceitável. Representante da SECTICS comentou que no caso da contraindicação, a análise corresponderia somente ao ixequizumabe, uma vez que o secuquinumabe já foi avaliado e foi negado. Ponderou que se os medicamentos são não inferiores nessa situação e há diferenças de preço, seria necessária uma comparação em conjunto. Por fim, comentou sobre a sugestão da representante do NATS-HAOC, de apresentar o relatório com a população ajustada

comparada ao placebo e que, neste momento, o relatório seguiria para consulta pública com recomendação negativa. Representante do NATS-HAOC esclareceu que o relatório contemplaria o ensaio clínico randomizado que comparou o ixequizumabe ao placebo, partindo-se do princípio de que esses pacientes não têm outra opção disponível no SUS, e neste caso o medicamento foi superior ao placebo, o que justificaria uma análise de custo-efetividade. Acrescentou que para a análise de impacto orçamentário, seriam necessárias algumas suposições para estimativa da população elegível. O especialista se disponibilizou a levantar, a partir do registro brasileiro de pacientes com espondiloartrite axial o quantitativo de pacientes com contraindicação. Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos decidiu, por unanimidade, encaminhar a matéria para consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides).

Recomendação final da Conitec: Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 11 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, encaminhar a matéria à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides).

Apreciação inicial do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

Título do Tema: Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

Tecnologia: Ixequizumabe

Indicação: Tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

Solicitação: Incorporação

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

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

Ata: Antes de iniciar a apresentação, uma das representantes do NATS-HAOC esclareceu que a demanda correspondia ao testemunho da paciente apresentada na demanda anterior referente ao ixequizumabe. O representante do NATS-HAOC iniciou sua apresentação expondo a pergunta clínica e as evidências clínicas, informando que comparado ao placebo, para a população de interesse, o ixequizumabe foi superior ao placebo em eficácia e não apresentou diferenças significativa nos desfechos de segurança. A comparação com

outros biológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) foi baseada em revisões sistemáticas com meta-análises indiretas que evidenciaram que o ixequizumabe não apresentou diferença significativa nos desfechos de eficácia ou segurança considerados. A qualidade da evidência variou de baixa a moderada. Com base nisso, foi apresentada uma análise de custo-minimização, sendo que o ixequizumabe apresentou custo superior aos seus comparadores nos dois anos de tratamento. Ainda que se considerasse o preço proposto pela empresa na avaliação do ixequizumabe para artrite psoriásica (desconto de 75% em relação ao custo do caso base), ixequizumabe ainda seria mais custoso que os comparadores, embora a diferença seja substancialmente menor. Similarmente, na análise de impacto orçamentário, em todos os cenários a incorporação do ixequizumabe resultaria em incremento orçamentário, sendo que no cenário principal o incremento seria de cerca de 252 milhões em cinco anos. As agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomendam o uso de ixequizumabe para tratamento de espondiloartrite axial. As agências australiana e escocesa de ATS não avaliaram esta tecnologia. Representante da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS) havia apresentado anteriormente o monitoramento do horizonte tecnológico e, [para esta população, foram identificadas quatro tecnologias. No caso de pacientes com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), duas já têm aprovação em pelo menos uma agência regulatória internacional. Representante da SECTICS comentou que foi discutido se faria sentido que todos os anti-TNF fossem considerados uma linha de tratamento e, nesse caso, faria sentido comparar somente com secuquinumabe; entretanto, concluiu-se que cada troca de anti-TNF seria considerada como uma linha de tratamento, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondiloartrite Axial, fazendo sentido incluir todos os comparadores. Posteriormente comentou que, considerando que frente aos comparadores disponíveis no SUS, também não houve superioridade do ixequizumabe e seu custo foi superior, não haveria justificativa para recomendar favoravelmente à sua incorporação. Representante do NATS-HAOC questionou se havia intenção, por parte do Comitê, de contatar a empresa fabricante do medicamento para saber sobre a intenção de se fazer uma proposta comercial que poderia ser adotada nos dois relatórios; e se houve alguma discussão recente do Comitê sobre a utilização de preços propostos para a mesma tecnologia em demandas anteriores, comentando que frequentemente foram feitas sugestões para utilizar estes preços, mas que ela concordava com representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que os preços estariam desatualizados, considerando os ajustes da tabela CMED. Representante da SECTICS respondeu que, para a primeira pergunta, ficaria a critério do Comitê decidir se chamaria a empresa; para a segunda pergunta, comentou que se a sugestão foi feita, é porque as demandas foram próximas, mas que, neste caso, o preço utilizado corresponde a uma demanda avaliada há quatro anos, não sendo cabível. Discutiui-se sobre as situações em que as empresas seriam acionadas e, por fim, decidiu-se aguardar manifestação do fabricante do ixequizumabe em consulta pública. Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos decidiram, por unanimidade, encaminhar a matéria à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do

ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Recomendação final da Conitec: Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 11 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, encaminhar a matéria à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Apreciação inicial do valganciclovir 450mg e ganciclovir injetável para o tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Título do tema: Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV

Tecnologia: valganciclovir 450mg e ganciclovir injetável

Indicações: Para tratamento e profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS).

Apresentação: Pareceristas do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais – CCATES/UFMG.

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação da contextualização e necessidade da demanda pelo diretor da área técnica do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS). Posteriormente o membro do CCATES apresentou as tecnologias em avaliação e sua indicação de uso, detalhamento sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos das infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV. Foram apresentadas também a pergunta de pesquisa, evidências clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e evidências econômicas.

A busca realizada para ganciclovir resultou em quatro publicações elegíveis e para valganciclovir, finalizou-se em duas publicações. Para análise comparativa das tecnologias foi incluída uma publicação. As evidências disponíveis na literatura permitiram constatar a eficácia, efetividade e segurança tanto do ganciclovir quanto do valganciclovir no tratamento da doença causada pelo citomegalovírus (CMV). Os estudos sobre o ganciclovir abordaram seu uso em diversas manifestações da doença, como retinite e infecções no trato gastrointestinal, demonstrando sua capacidade para reduzir a progressão das lesões e aumentar a sobrevida

em pacientes com AIDS e doença do CMV. O ganciclovir é utilizado tanto na terapia de indução quanto na manutenção, sendo indicado especialmente para casos de recidiva do CMV. As evidências indicam que ambos os medicamentos apresentam bom perfil de segurança. A análise comparativa demonstrou que os medicamentos possuem eficácia e segurança equivalentes para o tratamento de retinite por CMV. Acerca dos resultados sobre progressão da doença, apenas 10% dos pacientes tratados com ambos os medicamentos apresentaram progressão da doença durante o período de acompanhamento. Foram realizadas três avaliações econômicas, sendo duas análises de custo-efetividade (ACE) e uma análise de custo-minimização (ACM). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) para o tratamento de retinite com ganciclovir resultou em R\$54.181,14 por progressão da doença evitada. Já o tratamento para colite resultou em uma RCEI de R\$46.698,27 por progressão da doença evitada. A ACE realizada para avaliação do valganciclovir, em comparação com placebo, na profilaxia primária de infecção por CMV resultou em uma RCEI de R\$36.473,37 5.290.724,26 por doença evitada. A análise comparativa entre ganciclovir e valganciclovir, indicou que o tratamento com ganciclovir intravenoso em bolsa de 250 mL é economicamente mais vantajoso, apresentando uma economia de R\$8.880,57 por paciente, por ano de tratamento em relação ao valganciclovir.

A análise de impacto orçamentário conduzida como resposta à demanda obteve um resultado de um impacto de R\$6.794.744,26 pela incorporação do ganciclovir e de R\$14.411.183,27 pela incorporação do valganciclovir, com impacto orçamentário total de R\$21.205.927,53. Não foram identificadas nenhuma tecnologia no horizonte tecnológico para essa condição. Nas chamadas públicas para a perspectiva do paciente não houveram inscritos. Além disso, a Secretaria Executiva da Conitec fez uma busca ativa, porém não identificou nenhuma pessoa para vir participar desse tema.

Após, o especialista convidado fez comentários complementares ao que foi apresentado pelo parecerista destacando o cuidado que se deve ter com o tempo de uso de fármacos e os custos que podem estar superestimados em relação a essas questões. A diretora da SCTIE questiona se há o dado de sobrevida no estudo de comparação direta entre as duas tecnologias que é confirmado pelo parecerista. Também foi questionado se na prática os pacientes em uso de ganciclovir internados passam para valganciclovir o que foi confirmado sendo a maior vantagem desse medicamento oral. Também é uma vantagem para fazer em casa ao invés do paciente ter que se deslocar até hospital dia. O diretor da área técnica do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde (CGAHV/DATHI/SVSA/MS) complementou sobre a importância de evitar a morte por AIDS no país. O uso do valganciclovir é para formas mais leves do citomegalovírus. Os estudos tem mostrado que tratamentos iniciados mais cedo no contexto das doenças oportunistas têm demonstrado impacto na mortalidade. Após o representante do CONASEMS comentou que alguns Estados e municípios já estão ofertando, porém não está na política pública. O representante chama atenção para a existência de PCDTs publicados que já estão aprovados recomendando esses medicamentos sem terem sido avaliados para incorporação. A representante do CGPCDT responde que

há comentários sobre as evidências nos protocolos, mas que não é feita recomendação. Outro membro do CONASEMS comenta que no PCDT está como recomendação em tabela. Foi pactuado que haverá correção no relatório referente a essa situação comentada.

Os membros do Comitê entenderam que dadas as evidências apresentadas para incorporação das tecnologias, são favoráveis a recomendação preliminar favorável à incorporação. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação preliminar: os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 11 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS, Valganciclovir e ganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunossuprimidos pelo HIV. Para essa recomendação, os membros do Comitê concordaram que as evidências científicas demonstram eficácia e segurança.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Clarice Alegre Petramale	CNJ
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Luiz Henrique Gomes de Almeida	CSDPU
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Rachel Riera	NATS

Silvana Nair Leite Contezini	CNS
------------------------------	-----