

Ata da 129ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

08 de maio de 2024

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

Ausentes: AMB e 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 dos temas:

Tafamidis 61mg para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Título do tema: tafamidis 61mg para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Tecnologia: tafamidis 61mg.

Indicação: Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Pfizer Brasil Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Apesar da redução do preço do medicamento em relação às demandas anteriores, considerou-se que a razão de custo-efetividade e impacto orçamentário incrementais da tecnologia continuam altos em comparação ao cuidado padrão, além de permanecerem limitações importantes em relação aos parâmetros do modelo econômico.

Consulta Pública (CP) nº 17/2024: disponibilizada no período de 09/04/2024 a 29/04/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 17/2024: realizada por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA).

ATA: Inicialmente, a empresa demandante, Pfizer, apresentou brevemente os principais aspectos clínicos da doença e as evidências clínicas sobre o tratamento com o tafamidis 61mg. Em seguida, tratando dos aspectos econômicos, a Pfizer elencou os custos de tratamento com os preços propostos para tafamidis (incluindo o meglumina) em submissões anteriores e na atual. Assim, com o último preço proposto (na Consulta Pública), o custo de tratamento ficou em R\$ 6.557,70, que é 87% menor que o da primeira submissão e 45% menor que o da proposta inicial da atual submissão. Essa redução no custo refletiu na avaliação econômica e no impacto orçamentário incremental da tecnologia. Posteriormente, em resposta ao Plenário, a empresa esclareceu que sua proposta na Consulta Pública se tratou de um preço fixo ao longo dos anos, diferente da proposta inicial, em que haveria descontos escalonados ano a ano. Na sequência, a colaboradora do HCPA lembrou a recomendação inicial, que foi desfavorável, principalmente, por conta da custo-efetividade e impacto orçamentário da tecnologia. Foram recebidas 975 contribuições e 44 anexos. Boa parte das contribuições foi favorável à incorporação do tafamidis (99%) e os principais argumentos incluíram: alta morbidade e mortalidade da condição, eficácia e efetividade da tecnologia, falta de tratamento específico no SUS, e aprovação para a manifestação neurológica da PAF. Das 524 (54%) contribuições que referiram experiência com a tecnologia, os efeitos positivos citados incluíram: melhora dos sintomas e da qualidade de vida, estabilização do quadro clínico e aumento da sobrevida. Os efeitos negativos, por sua vez, se referiram a: acesso (alto custo e ausência na rede pública), e poucos/leves efeitos colaterais. As tecnologias distintas do tafamidis 61 mg, citadas em 214 (22%) contribuições de experiência, foram principalmente: tratamento sintomático geral, patisirana, inotersena, vutrisirana e tafamidis 20 mg. As contribuições acerca das evidências clínicas reforçaram informações já contempladas no relatório ou não atendiam aos critérios da pergunta PICO. Assim, não houve necessidade de se modificar o relatório para incluir novas informações. Na parte econômica, por sua vez, o demandante agregou ao relatório ao esclarecer o uso de alguns parâmetros do modelo, além de apresentar uma nova proposta de preço, que levou a um custo de tratamento mensal de R\$ 6.557,70, um impacto orçamentário incremental de R\$ 293.758.609,50 em 5 anos e uma Razão de Custo-Utilidade Incremental de R\$ 121.659,66/QALY (bastante próxima do limiar flexibilizado de R\$ 120.000,00/QALY). Adicionalmente, a empresa reforçou a proposta de aquisição do medicamento via importação direta, na qual haveria isenção de impostos. Além disso, diversas sociedades médicas, instituições de saúde e profissionais se manifestaram a favor da incorporação do tafamidis 61 mg. Após a finalização da apresentação do HCPA, o Plenário fez questionamentos ao especialista do tema, o qual respondeu que pacientes com PAF podem evoluir para a cardiopatia, assim como aqueles com cardiopatia praticamente não apresentarem a PAF. Assim, atualmente os pacientes sem PAF acabam ficando sem o tratamento no SUS, já que tafamidis só está incorporado para PAF, na dose de 20 mg. O especialista ainda citou que há um crescente diagnóstico desses pacientes no Brasil e no mundo, havendo um número razoável

de pacientes com cardiopatia sem a presença da PAF, mas de ser de difícil estimativa. A título de informação, na experiência individual do especialista, cerca de ¼ dos seus pacientes teria cardiopatia sem PAF. Esclareceu-se ainda que o paciente que tenha cardiopatia e PAF poderia utilizar apenas tafamidis 61 mg, sem a necessidade do tafamidis meglumina 20 mg (atualmente incorporado para PAF). No caso de incorporação de novos medicamentos para outras fases das doenças, os medicamentos seriam utilizados concomitantemente, ou seja, tafamidis em conjunto com o outro medicamento incorporado. Quanto à adesão ao tratamento, o especialista relatou que tafamidis é bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos, havendo interrupção principalmente quando não há mais fornecimento do medicamento, que é de três a quatro meses. Abrindo a discussão do Plenário, o representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde questionou se a eventual incorporação motivaria a criação de um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a cardiopatia ou se haveria uma inclusão no PCDT já existente de PAF. Em resposta, a coordenadora-geral de PCDT informou que o PCDT de PAF atualmente está em atualização e essa questão da cardiopatia já estava sendo bastante levantada pelos especialistas. Dessa forma, esse PCDT poderá ter seu escopo ampliado para contemplar a cardiopatia também. Assim também, discutiu-se que o PCDT deverá definir muito bem os critérios para diagnóstico da cardiopatia e utilização do tafamidis 61 mg, evitando assim prescrição e uso que estejam em desacordo com o intuito da atual incorporação. Desse modo, foi sugerido que se tenha um monitoramento da incorporação, podendo haver uma apresentação, à Conitec, dos dados de utilização e de impacto orçamentário do medicamento após algum tempo já incorporado. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec iniciou a votação para deliberar sua recomendação. Como resultado, apenas os representantes do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e de Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) votaram de maneira desfavorável à incorporação do tafamidis 61 mg. Os demais membros presentes votaram à favor desta incorporação. Como principais razões para mudança no seu entendimento, considerou-se a redução do preço proposto, possibilitando se aproximar do limiar de custo-efetividade, o fato de ser uma doença rara e de atualmente não se ter tratamento específico no SUS. Por fim, o Comitê deliberou mudando seu entendimento tido na recomendação inicial sobre o pleito, que passou a ser favorável à incorporação, por maioria simples.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do tafamidis 61mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 896/2024.

Ibrutinibe para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina

Título do tema: Ibrutinibe no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Tecnologia: ibrutinibe

Indicação: Adultos com leucemia linfocítica crônica recidivado, refratário, inelegível ao tratamento com análogos de purina.

Solicitação: incorporação.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de março de 2024, com um membro declarando seu conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Para essa recomendação, os membros demonstraram uma expectativa de redução de preço por parte do fabricante.

Consulta Pública (CP) nº 11/2024, disponibilizada no período de 08/04/2024 a 29/04/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 11/2024 pelas técnicas do NATS da Universidade Federal do Paraná.

ATA: A reunião iniciou com a participação do médico especialista representando o demandante. Ele contextualizou a doença, desde o diagnóstico ao tratamento, em que momento o ibrutinibe seria indicado e quais pacientes seriam elegíveis, sendo este considerado um tratamento modificador da história natural da doença. Na sequência houve a participação da diretora de acesso da empresa Janssen Brasil, detentora do registro do medicamento. Foi ofertado um novo preço para o medicamento: para a apresentação de 420 mg, o valor seria de R\$ 12.471,30, e para a apresentação de 140 mg, o valor seria de R\$ 4.157,10, ambos isentos de ICMS, totalizando um desconto de 62,1% sobre o PMVG 0%. Com esta redução, a razão de custo-efetividade (RCEI) seria de R\$ 130.071,00 por anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). A partir de um participante da CP que mencionou a existência de outro medicamento para tratar LLC, a representante da SECTICS questionou o representante da ABHH como que se deu a escolha pela incorporação de ibrutinibe. O demandante informou que, inicialmente foi levado em conta as evidências, disponibilizadas no dossiê, acrescido da presença do ibrutinibe na lista de medicamentos essenciais da OMS e das incorporações feitas por agências de ATS. O ibrutinibe é o medicamento que mais foi testado em diferentes cenários da LLC, e também foi comparado com controle ativo (imunoquimioterapia). Atualmente existem duas classes de medicamentos para tratar LLC: inibidor de tirosina quinase de Bruton e inibidores de BCL2. A diferença entre eles é que os inibidores de tirosina quinase são medicamentos para uso contínuo e os inibidores de BCL2 são utilizados por tempo determinado. Os inibidores de BCL2 ainda não tem nível de evidência suficiente para motivar a ABHH a solicitar sua incorporação neste momento. A técnica do NATS apresentou o retorno da CP, a qual recebeu 907 participações, com 896 manifestações favoráveis à incorporação de ibrutinibe (54% profissionais de saúde). Os principais motivos apontados foram: a disparidade entre os tratamentos

disponíveis na rede pública e privada, a eficácia, segurança e praticidade de administração por ser via oral. Também foi mencionado que se trata de uma necessidade não atendida, visto que as opções para segunda linha de tratamento se baseiam em repetir o tratamento prévio, considerados menos eficazes, com mais toxicidade. A empresa Abbvie participou da CP fornecendo informações sobre o uso de venetoclax com rituximabe como opção terapêutica em segunda linha. A empresa Janssen registrou por meio da CP sua intenção de reduzir o preço do medicamento, conforme apresentado pela diretora de acesso no início da reunião. Também destacaram o artigo 10 da nova política nacional de prevenção e controle do câncer (Lei nº 14.758, de 19 de dezembro de 2023), que incentiva a compra centralizada de determinados medicamentos para o tratamento do câncer. Os técnicos do NATS refizeram o cálculo da avaliação econômica com alguns ajustes, resultando em uma RCEI de R\$ 136.937,00/AVAQ, mantendo o medicamento como uma opção efetiva com maior custo incremental, quando comparado com tratamento de escolha do médico. No impacto orçamentário, os valores obtidos, após atualização do preço do medicamento, foram de aproximadamente R\$ 17 milhões no primeiro ano, totalizando aproximadamente R\$ 177 milhões em 5 anos. Finalizada as apresentações, abriu-se oportunidade de participação aos membros do Comitê de Medicamentos. O representante da SAES fez os seguintes questionamentos: i. qual o motivo para a evidência ter sido considerada de baixa qualidade? ii. Todos os pacientes farão o tratamento com ibrutinibe? iii. Isso foi levado em conta na AVE? A técnica do NATS informou que os motivos para baixa qualidade da evidência foram: o comparador utilizado (rituximabe), risco de viés (ausência de cegamento), e maior incidência de eventos adversos com ibrutinibe. No estudo de comparação indireta também houve alto risco de viés e heterogeneidade na escolha do comparador. O especialista convidado explicou que, não havendo contraindicação, todos os pacientes serão considerados elegíveis ao tratamento com ibrutinibe, levando em conta a inelegibilidade à fludarabina. Também poderão ser tratados com inibidor de BCL2, embora não esteja incorporado. O representante do CONASS questionou o especialista quanto à sua confiança nos resultados do estudo, o qual explicou que ao olhar o conjunto de dados dos desfechos, observa-se uma grande magnitude de benefício clínico na sobrevida livre de um novo tratamento, o que significa um maior tempo de controle da doença. Quanto maior esse tempo, maior a sobrevida global. Destacou que, a progressão da doença não implica em troca imediata do tratamento. O representante do CONASS também acrescentou que a evidência clínica não é muito densa para a AVE, a sobrevida com rituximabe não é ruim, e sobre a percentagem de desconto. Representante da SAES questionou se valeria a pena abrir mão da eficiência em detrimento de uma doença indolente. Representante dos pacientes no CNS reforçou que na perspectiva do paciente, o uso oral é uma comodidade e o medicamento tem eficácia. Tal apontamento foi reforçado pelo suplente do CNS. Para finalizar e deliberar, a representante da SECTICS ponderou que a CP teve bastante participação, mas que não gerou mudanças no que já havia sido discutido, e que a redução no preço, não foi expressiva. A votação seguiu com CNS e CFM votando favorável à incorporação, e todos os demais, desfavorável.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08/05/2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação de ibrutinibe para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 897/2024.

Informações adicionais:

Ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave; e

Reavaliação da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave

Título do Tema: Ampliação de uso do romosozumabe e reavaliação da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave

Tecnologia: Teriparatida e Romosozumabe.

Indicação: Reavaliação das condições de aquisição da teriparatida concomitante com a ampliação de uso para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica.

Solicitação: Ampliação de uso do romosozumabe e reavaliação da teriparatida.

Demandante: Romosozumabe - Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda; teriparatida – Departamento de Assistência Farmacêutica.

Apresentação: Representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (NATS-UERJ).

Recomendação preliminar da Conitec: Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 06 de março de 2024, solicitaram informações adicionais sobre a eficácia e segurança da teriparatida para o tratamento da osteoporose secundária a glicocorticoides, em pacientes do sexo masculino ou que apresentaram evento tromboembólico no ano anterior ao início do tratamento.

ATA: A apresentação das informações adicionais sobre o tema foi apresentada pelo representante do NATS da UERJ, foi realizado um breve relato sobre a discussão ocorrida na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, onde ficou evidenciado que na avaliação econômica, o romosozumabe teria a mesma eficácia, segurança e produção de efeitos adversos iguais quando comparado ao uso da teriparatida, tendo ainda o custo minimização favorável ao romosozumabe, na ordem de 13 milhões de reais, com impacto orçamentário prevendo um incremento de 20% no Market Share até o ano de 2028, permitindo assim uma economia de 51 milhões e de 143 milhões para o uso de 100% do romosozumabe em substituição da teriparatida. Após breve relato, o contexto da demanda foi apresentado, onde o objetivo foi expor os dados da avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em homens,

pacientes usando glicocorticoides, pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e pacientes com acidente vascular cerebral (AVC). Em seguida, foram colocadas as condições que foram consideradas para a análise de custo efetividade incremental do uso da teriparatida comparada ao alendronato e o risedronato, tomando como perspectiva o sistema público de saúde. Assim foi considerado o horizonte temporal de 10 anos, com idade inicial de 50, 60 e 70 anos e taxa desconto de 5%. As medidas de efetividade consideradas foram anos de vida ajustados pela qualidade e novas fraturas da Teriparatida em comparação ao Alendronato e ao Risedronato, com horizonte de 10 anos a partir dos 50, 60 ou 70 anos e taxa de desconto de 5%. Os custos diretos médicos foram incluídos no modelo de Markov, sendo realizada análise probabilística e determinística do modelo. O modelo assume três estados que seria o paciente sem fratura o paciente com fratura vertebral ou de quadril, onde a morte pode ocorrer em todas as causas, mas pode haver um excesso de morte relacionada a um dos tipos de fratura, o paciente volta a condição inicial quando a fratura é resolvida, mas há ainda a possibilidade de uma nova fratura acontecer, voltando assim para a condição inicial. Para otimizar a explanação foram apresentados durante a reunião apenas os dados para homens, uma vez que não há diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres, em função dos melhores resultados para os piores resultados. Assim, foi colocado que os pacientes usando doses altas de glicocorticoide, neste caso 7,5mg/dia, obtiveram os melhores resultados a considerar a idade inicial de 50 anos. Foi ressaltado que os resultados da RCEI apresentaram maiores valores de acordo com o avanço da idade, ou seja, menor a possibilidade de ser custo-efetivo, sendo este comportamento um padrão em todas as demais populações objeto desta avaliação. Desta forma, para os pacientes em uso de glicocorticoide com dose acima de 7,5 mg/dia a RCEI ficou por volta de 50.000 para pacientes com idade inicial de 50 anos, com aumento para dose média (2,5 a 7,5 mg/dia) o resultado se manteve por volta de R\$ 50.000 por QALY, para baixa dose, abaixo de 2,5 mg/dia, houve um aumento na faixa de idade de 50 anos e para a idade de 70 anos, neste cenário a teriparatida é dominada pelo risozumabe. Em seguida os resultados para homens apresentaram a segunda pior condição, apresentando uma RCEI em torno de R\$ 77.000 para a idade inicial de 50 anos; para pacientes com IAM a RCEI ficou por volta de R\$ 90.000, para a idade inicial de 50 anos; e, por fim para pacientes com AVC, a RCEI foi a pior situação com valores muito elevados por volta de 160.000, para a idade inicial de 50 anos. Para o impacto orçamentário, para os pacientes em uso de glicocorticoides o custo total previsto foi de R\$ 17. 654.100 e para a substituição total da teriparatida, R\$71.052.852,48; o IO para homens atingiu o valor de R\$ 117.596.987,66 e para a substituição total da teriparatida o valor de R\$ 186.558.733,14; o IO para pacientes com IAM o valor é de R\$ 10. 429.434,77 e chega a R\$ 41.966.732,40, no caso de utilização de 100% da teriparatida; no caso dos pacientes com AVC o IO é de R\$ 9.260.500,99 e chega a R\$ 37.062.108,44 em caso de uso de 110% da teriparatida. Após apresentação do tema pelo NATS da UERJ, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) contextualizou a demanda de acordo com a discussão anterior e explicou que estão sendo avaliadas duas demandas nesta ocasião que é a ampliação de uso do romosozumabe para acima de 50 anos e a reavaliação da teriparatida, assim foi solicitada uma adequação ao relatório da teriparatida para discutir a incorporação

desta tecnologia deveria ser mantida como se encontra atualmente, considerando a inclusão do romosozumabe no cenário de incorporação para os pacientes com osteoporose grave ou se seria avaliada uma restrição do uso da teriparatida para a população específica que o romosozumabe não é eficaz. Acrescentou ainda que ficou evidenciado que o uso da teriparatida é favorável para o tratamento nos subgrupos analisados. Foi dada então a palavra para os membros do comitê expressarem suas opiniões. A representante dos NATS membra do Comitê de Medicamentos, levantou uma questão a respeito da avaliação de custo-efetividade, se foi considerado custo-utility ou custo minimização, ao que foi respondida pelo representante do NATS que o custo minimização foi usado na comparação da teriparatida com o romosozumabe por possuírem a mesma eficácia e efetividade, já quando foi comparado a teriparatida com o alendronato e o Risedronato foi realizada uma avaliação de custo utilidade. Em continuação a representante dos NATS, membra do Comitê de Medicamentos, ponderou se na primeira comparação, de custo minimização, a parte da efetividade foi baseada em dados de alta certeza. Neste ponto, o representante do NATS esclareceu que os estudos não têm uma certeza moderada pra baixo para as duas tecnologias comparadas, e que ainda nenhum deles apresentou uma evidência muito forte, apresentando em sua totalidade problemas; desta forma, considerou-se a igualdade para realizar a avaliação de custo-minimização. A representante da SECTICS esclareceu que na reunião anterior o romosozumabe tinha sido comparado a teriparatida por custo-minimização, resultando para o romosozumabe, a depender do percentual de substituição, uma economia para o sistema único de saúde, pois o valor do tratamento é menor, no entanto, entendeu-se que esta não era uma comparação adequada. Acrescentou-se a esse ponto, que esta avaliação de custo-minimização considerou apenas a população de mulheres após menopausa acima de 50 anos. A representante da SECTICS coloca como primeiro ponto para discussão a recomendação da ampliação da ampliação de uso do romosozumabe, a considerar a relação de custo efetividade pelo custo-minimização melhor que a da teriparatida, e como segundo ponto de discussão, em caso de recomendação favorável a situação da teriparatida, se seria factível uma restrição por grupo, uma vez que a decisão favorável ao romosozumabe poderia contemplar a mesma população da teriparatida. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), em continuidade à discussão levantada pela representante dos NATS, membra do Comitê de Medicamentos, solicita esclarecimentos sobre o nível de evidência primária de cada uma das drogas em relação ao placebo, ao que é respondido que a eficácia do romosozumabe é semelhante à da teriparatida nessa avaliação. A especialista convidada do NATS-UERJ reafirma a fala da apresentação realizada pelo representante do NATS e ressalta a equivalência entre o romosozumabe e a teriparatida em termos de eficácia, e que embora os estudos não sejam imensos, apresentam robustez em termos de redução de fratura, aumento de massa óssea e que a comparação dos custos entre as tecnologias traria um déficit, uma vez que algumas tecnologias apresentam significativa diferença de valores. Acrescentou ainda que a teriparatida e romosozumabe, não são excludentes, sendo medicações que deveriam constar no roll de possibilidades terapêuticas em conjunto e que a indicação de romosozumabe está contraindicado apenas em eventos recentes (pacientes que tiveram eventos no ano anterior) de IAM e

AVC. Foi discutido ainda, que existe um debate em curso sobre o risco de infarto com o romosozumabe e a possibilidade de ser uma coincidência e que em todos os outros estudos esta associação não foi comprovada e o alerta para acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio recente continua em todos os países. Questionada sobre a advertência na bula (rótulo) do romosozumabe em relação ao acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio recente, esclareceu que na bula brasileira não há uma contraindicação, mas um alerta dizendo que não deve ser utilizado em pacientes com AVC, IAM prévio recente e com risco cardiovascular, finalizou dizendo que na prática médica para estes pacientes o uso da teriparatida é o que é realizado. Sem mais perguntas, os membros do Comitê de Medicamentos declararam não ter nenhum conflito de interesse com o tema e seguiram para o encaminhamento da recomendação preliminar.

Recomendação preliminar: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de maio de 2024, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave. E para a reavaliação da teriparatida para o tratamento da osteoporose grave a recomendação preliminar foi favorável considerando a restrição da população.

Apresentação das contribuições de consulta pública do sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina para o tratamento da brucelose humana.

Tecnologia: Sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina.

Indicação: Tratamento da brucelose humana causada por bactérias gram-negativas do gênero *Brucella sp.*

Solicitação: Incorporação

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

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 7 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da associação entre gentamicina e doxiciclina para o tratamento de brucelose humana.

Apresentação: Apresentação Nats/Fiocruz-MG (Instituto René Rachou)

Ata: A apresentadora iniciou apresentando o contexto da demanda (conforme citado acima) que gerou a consulta pública n. 14, disponível entre 09/04/2024 e 29/04/2024. Esta consulta pública contou com uma contribuição de experiência. A contribuição foi de um profissional da saúde do sexo masculino cisgênero, autodeclarado branco, idade de 40 anos, residente e atuante em um serviço de saúde de Rondônia. A opinião do participante é de que a gentamicina deve ter seu uso ampliado para brucelose. Ressaltou também a segurança do medicamento. Relata ter tido experiência com outros medicamentos (doxiciclina, rifampicina

e estreptomicina). O participante também fez considerações sobre a terapia tripla para brucelose. O NATS avaliou que o debate sobre as combinações em terapia tripla para brucelose humana ainda está em aberto. O especialista convidado ressalta que a proposta de ampliação de uso de gentamicina para a brucelose humana é um ganho para a Saúde Pública, e serve de modelo para o mundo. Seguiu-se então a deliberação, com recomendação favorável à incorporação da gentamicina combinada à doxiciclina, sem reservas por parte dos membros presentes.

Recomendação final: Aos 8 (oito) dias do mês de maio de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina para o tratamento da Brucelose Humana. Registro de Deliberação N° 898/2024.

09 de maio de 2024

Apreciação inicial do betadinituximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção

Título do tema: Betadinituximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção

Tecnologia: betadinituximabe

Indicação: neuroblastoma de alto risco

Solicitação: incorporação

Demandante: Recordati rare disease

Apresentação: NATS do Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

ATA: A técnica do NATS iniciou a apresentação contextualizando o neuroblastoma, o qual é um tipo de câncer infantil raro, sendo o mais comum dos tipos de câncer extracraniano que ocorre na infância, representando 8% a 10% de todos os cânceres infantis e responsável por cerca de 15% de todas as mortes por câncer em crianças. O tratamento é feito com quimioterapia, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), radioterapia e uma fase de manutenção para prevenir recidiva. Betadinituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD2, registrado na Anvisa em 2021. A eficácia do medicamento foi avaliada em um estudo randomizado, fase III, aberto, denominado HR-NBL1/SIOPEN. Neste estudo houve randomização para formação de cinco grupos e o comparador foi uma coorte histórica retrospectiva. A sobrevida livre de eventos (betaxinituximabe *versus* comparador) foi de 57% vs 42%, resultando em uma *hazard ratio* (HR) de 0,71. A sobrevida global foi de 64% vs 50% (HR 0,66). O estudo foi considerado com alto

risco de viés por conta da seleção dos pacientes do grupo comparador, desvio do protocolo e mensuração dos desfechos (estudo sem mascaramento). A certeza sobre a evidência foi considerada muito baixa. Na avaliação econômica, a técnica do NATS informou que refizeram o estudo, pois o arquivo submetido pelo demandante apresentou falhas no acesso aos *links* da planilha, dificultando o entendimento do modelo. Conduziram um estudo de custo-utilidade, comparando os dados de betadinutuximabe com isotretinoína, em um modelo de sobrevida particionada e medida de efetividade anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Betadinutuximabe tem custo incremental (> R\$ 1 milhão) e resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 601.978,04/QALY. A técnica do NATS chamou a atenção para o fato de não haver um limiar de custo efetividade para doenças ultrarraras como o neuroblastoma. Na análise de sensibilidade, o custo foi um dos parâmetros que mais afetou o modelo. Para a análise de impacto orçamentário, a população elegível estimada foi calculada em aproximadamente 55 crianças por ano. O demandante calculou que betadinutuximabe geraria impacto incremental de aproximadamente R\$ 2,8 milhões a R\$ 98,9 milhões em cinco anos, com *market share* variando de 5% a 65%. O NATS calculou o impacto orçamentário com *market share* mais agressivo, variando de 50% a 90%, com base na opinião de um especialista. Assim, o impacto incremental variou de aproximadamente R\$ 28,6 milhões no primeiro ano, e R\$ 198,3 milhões em cinco anos. Em consulta a outras agências de ATS, foram identificadas recomendação favorável pelas agências do Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), Austrália (PBAC), França (HAS), e Escócia (SMC). Na sequência foi apresentado o resultado do monitoramento do horizonte tecnológico. A técnica encontrou cinco tecnologias (naxitamabe, dasatinibe, nifurtimox, alisertibe, racotumomabe). Para a perspectiva do paciente, houve a participação da mãe de uma criança diagnosticada em 2021 com neuroblastoma e que recebeu o tratamento com betadinutuximabe. A paciente fez o tratamento conforme protocolo (indução, consolidação, TCTH, radioterapia). Para obter o betadinutuximabe foi necessário abrir um processo judicial, pois teve o pedido de tratamento negado pela operadora de saúde. A mãe relatou que, apesar da necessidade da criança permanecer internada para receber o medicamento e do uso de morfina, ela não apresentou nenhum efeito colateral grave ou intercorrência. A representante da SECTICS questionou o tempo de permanência no hospital e sobre o uso da morfina e gabapentina. A mãe informou que a criança ficava internada 10 dias a cada ciclo e recebia a morfina somente durante esse período. O uso da gabapentina se estendeu durante os 5 meses de tratamento. Houve também a participação do médico especialista convidado pela Conitec. O mesmo declarou não possuir conflito de interesse com a matéria. A representante da SECTICS questionou se o uso do betadinutuximabe é sempre após o TCTH e radioterapia. O médico informou que sim, pois é necessário que o paciente esteja em remissão da doença para receber o medicamento. O representante do CONASS perguntou se betadinutuximabe e dinutuximabe são igualmente eficazes e se as evidências científicas são suficientes para afirmar que betadinutuximabe é eficaz. O médico respondeu que sim, ambos são eficazes, trata-se apenas de versões de uma molécula. A técnica do NATS respondeu que a eficácia é confiável, apesar das limitações do estudo, e que inclusive, as agências de ATS internacionais, levaram em conta o tamanho do efeito obtido com o medicamento. Neste sentido, o

representante do CONASS, destacou o fato de o método do GRADE não captar nuances como a que ocorreu no estudo clínico, e que é função do Plenário captar tais nuances e adequar a redação da recomendação final. A representante da SECTICS questionou o posicionamento da ANVISA a respeito do medicamento naxitamabe, também indicado para a mesma doença da matéria, mas para o qual consta em bula, o uso combinado com sargramostim, que não tem registro na ANVISA. O representante da agência disse que não há impedimento para o registro neste tipo de situação, exatamente para não impactar no acesso a tratamentos para doenças raras. O representante questionou o médico em relação à segurança, ocorrência de eventos adversos na prática clínica. Ele respondeu que ocorrem poucos e que são manejáveis, não representando um problema, por causar pouca morbidade frente aos benefícios alcançados. A representante dos NATS questionou se o uso de interleucina no estudo resultou em alguma diferença. O médico informou que não houve melhora e por isso o braço do estudo foi suspenso. Representante da SAES questionou se a população elegível calculada para o impacto orçamentário é condizente com o que se observa na prática. Por exemplo, somente 47% dos pacientes com neuroblastoma de alto risco farão TCTH. O médico explicou que o neuroblastoma é uma doença agressiva, de rápida evolução, de modo que os pacientes chegam, na maioria das vezes, com estágios avançados. Ao tratar, uma parcela morre antes mesmo de realizar o TCTH e para realizá-lo, o paciente precisa estar em remissão da doença, por isso não são 100% dos pacientes diagnosticados considerados elegíveis ao betadinutuximabe. O representante da SAES também questionou se na prática há preferência pelo tratamento em 5 dias ou 10 dias. O médico expressou sua preferência por tratar em 5 dias, pois em 10 dias tem um pouco mais de efeitos adversos, mas que isto varia entre as instituições por conta da disponibilidade de leito e da própria dinâmica familiar. O representante da SAES questionou sobre qual tempo de tratamento foi utilizado na avaliação econômica (AVE) e por qual motivo a taxa de desconto foi o parâmetro que mais afetou a análise de sensibilidade. A técnica do NATS informou que na AVE foi considerado o tratamento em 10 dias e que a taxa de desconto não seria um fator determinante em função do alto custo do tratamento. Para finalizar, o representante da SAES expressou sua opinião sobre a existência de uma margem para redução do preço do medicamento, já que o demandante fez a submissão sem nenhum desconto, ofertando o preço definido pela CMED. A representante da SECTICS sugeriu que fosse enviado um ofício para a empresa, propondo que apresentem uma proposta de preço com desconto. A representante do CNS solicitou que a empresa esclareça como se dá o processo de importação do medicamento, visto que o mesmo não é produzido no Brasil. O representante do CFM acrescentou a necessidade de mais informações sobre a empresa Recordati.

Recomendação preliminar: os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09/05/2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção.

Apreciação inicial da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D.

Título do tema: Tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D. Trimbow

Tecnologia: Inalador pressurizado dosimetrado de combinação tripla (dipropionato de beclometasona 100 µg, fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg. Trimbow

Indicação: Pacientes adultos com DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Chiesi Farmacêutica

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) , consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

Apreciação inicial do furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)

Título do tema: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D)

Tecnologia: Furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol (FF/UMEC/VI)

Indicação: Adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador com sintomas (Grupo D).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Glaxosmithkline Brasil

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

ATA: A discussão teve início com a abertura realizada pela representante da Secretaria de Ciência e tecnologia e inovação e complexo industrial da saúde - SECTICS. Durante sua introdução, as demandas em

pauta foram contextualizadas, ressaltando a importância de discuti-las de forma conjunta devido à similaridade de suas indicações.

Como forma de organização, foi dada a fala inicial ao especialista para que o mesmo abordasse sobre o agravo, após uma breve apresentação pessoal, o mesmo passou a descrever sobre o tema de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), de forma rápida falou sobre o cenário da doença no Brasil e no mundo e posteriormente falou sobre as tecnologias existentes, dando ênfase para uma revisão da Cochrane, e do trabalho GOLD que apontam o tratamento medicamentoso para redução de óbitos, deixando bem claro que a importância na dispensação se daria em criar um protocolo com uma população específica, ao seu ver a eficácia é comprovada, mas entende que as apresentações nos medicamentos são as vezes uma barreira. Na sequência o NATS de Ribeirão Preto iniciou a apresentação de maneira conjugada da indicação do Trimbrow® para o tratamento de pacientes com DPOC grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) - Grupo C e Grupo D e do Trelegy® para o tratamento de pacientes adultos com DPOC grave a muito grave (grau de obstrução GOLD 3 e 4) e perfil exacerbador com sintomas (Grupo D). Abordou rapidamente sobre a doença, sendo que o diagnóstico da DPOC é feito por uma combinação de histórico clínico e exames (laboratoriais e espirometria). Seu tratamento considera fatores relacionados ao paciente, bem como características e gravidade da doença. Visando otimizar a terapia inalatória, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações, novos tratamentos, tais como a terapia inalatória tripla, devem ser considerados no manejo destes pacientes. Logo mostrou a escala com o perfil sintomático por grupos contidos no PCDT, sendo que os grupos C e D são aqueles recomendados para as tecnologias em análises apresentando também os fármacos disponíveis no SUS, posteriormente narrou a forma de apresentação das duas tecnologias e seguiu para abordar sobre o compêndio econômico, no qual o Trimbrow possui um custo de tratamento de R\$948,00 e o Trelegy R\$1395,84, com redução de valores econômicos. No que tange as evidências clínicas o Trimbrow no estudo de Singh, 2016a apresentou que as frequências ajustadas de exacerbação anual moderada a grave foram de 0,41 para BDP/FOR/G e 0,53 para BDP/FOR, resultando em uma redução de 23% nas exacerbações com BDP/FOR/G em comparação com BDP/FOR. Os resultados do estudo de Vestbo et al., (2017) (15) indicaram que as taxas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,46 para a terapia tripla fixa, 0,57 para o tiotrópio e 0,45 para o grupo tripla aberta. A terapia tripla fixa foi considerada superior ao tiotrópio, demonstrando uma redução significativa nas taxas de exacerbações, com uma razão de taxa ajustada (RR) de 0,80. As taxas de exacerbações moderadas a graves foram semelhantes entre a terapia tripla fixa e a terapia tripla aberta. Além disso, comparado com a tripla terapia aberta, a tripla terapia fixa reduziu 29% a taxa de exacerbações moderadas a graves no subgrupo de pacientes com mais de uma exacerbação nos último 12 meses (Risco Relativo: 0,713; Intervalo de Confiança 95%: 0,511-0,995; $p=0,047$). Os resultados do estudo Papi e colaboradores (2018) indicaram que as taxas ajustadas de exacerbações moderadas a graves foram de 0,50 para os pacientes que receberam BDP/FOR/G e 0,59 para aqueles que receberam IND/G. Esses resultados mostraram que o grupo BDP/FOR/G apresentou taxas significativamente menores de exacerbações em comparação com o grupo IND/G, com uma razão de taxa ajustada de 0,848. Isso indica uma

redução de 15% na taxa de exacerbação no grupo que recebeu a terapia tripla. Os resultados do estudo de Zheng e colaboradores (2021) (17) demonstraram que a terapia tripla com BDP/FOR/G foi associada a uma redução significativa de 43% na taxa de exacerbações moderadas a graves em comparação com outras terapias avaliadas. O ECR conduzido por Vestbo et al. (2017) demonstrou que em relação ao desfecho VEF1, as alterações médias ajustadas em relação à linha de base na semana 52 foram de 0,082 mL para a terapia tripla fixa, 0,021 mL para o tiotrópio e 0,085 mL para a terapia tripla aberta. Portanto, a terapia tripla fixa mostrou-se superior ao tiotrópio, com uma diferença média ajustada de 0,061 mL, e não inferior à terapia tripla aberta em relação ao VEF1 pré-dose na semana 52. Quanto aos eventos adversos, os resultados são semelhantes para o Trimbrow® e os comparadores mencionados anteriormente. A taxa de adesão ao tratamento foi considerada alta, sendo relatada taxa de adesão maior que 94% em todos os ensaios clínicos que avaliaram esse desfecho, reforçando que a taxa de adesão ao tratamento é um diferencial que impacta no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes. Já no Trelegy estudos incluídos compararam a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI com todos os esquemas de tratamento atualmente disponíveis do SUS para DPOC moderada a muito grave: monoterapia com broncodilatador de longa duração, terapia dupla com LABA/LAMA ou ICS/LABA e terapia tripla aberta com ICS/LABA + LAMA. As RS com metanálise incluíram os três ECRs pivotais que avaliaram eficácia e segurança da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI. As RS e os ECRs incluídos demonstram eficácia superior da terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI em comparação a monoterapia com broncodilatador de longa duração e terapia dupla com ICS/LABA ou LABA/LAMA para os desfechos mudança no VEF1 e na resposta ao questionário de St. George em comparação ao basal e risco de exacerbação moderada a grave. Para esses mesmos desfechos a terapia tripla fechada com FF/UMEC/VI, segundo o demandante, foi não inferior a outras terapias triplas fechadas ou abertas. No entanto, os estudos incluídos não tiveram objetivo de avaliar a não-inferioridade do FF/UMEC/VI comparando-se ao controle. Foram apresentados uma série de estudos que discutiram sobre exacerbações, para os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos sérios) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todos os comparadores. No GRADE a avaliação da qualidade das evidências foi moderada para ambas as tecnologias. No que tange a avaliação econômica do Trimbrow, a associação BDP/FOR/G apresenta uma RCU de – R\$ 8.065,00 e RCEI de – R\$ 6.452,00 quando comparada à associação BUD/UMEC/VI, para os desfechos QALY e ausência de exacerbação, respectivamente. Os resultados apontam para economia de recursos, essencialmente em razão do menor custo do BD/FOR/G em relação ao comparador, considerados a pequena diferença nos desfechos (QALY e ausência de exacerbação) entre as alternativas terapêuticas, sendo colocadas como críticas o fato do uso de horizonte temporal de apenas um ano com ciclos mensais para os estados de transição de saúde (do início do tratamento até a morte), introduz incertezas nos resultados, pois pressupõe-se que o óbito ou o uso da tecnologia aconteceriam em até no máximo 12 meses, salientando que, ao tratar-se de uma doença crônica, o horizonte temporal deve representar com a maior fidelidade possível, a história natural da doença, assim sugere-se o emprego de projeções mais longas, buscando capturar as reais probabilidades transacionais dos

estados de saúde ao longo do tempo, minimizando o grau de incerteza. As análises de sensibilidade probabilística e determinística, sugerem que mesmo empregando-se, o horizonte temporal inadequado de 12 meses, os resultados tendem a ser custo-efetivos em favor da combinação tripla fechada para ambos os desfechos avaliados. Já para o estudo Trimbaw as críticas se deram pois apesar do demandante ter escolhido adequadamente dois estudos econômicos, uma análise de custo-utilidade, com base no desfecho “anos de vida ganhos com qualidade (QALY)”, bem como uma análise de custo-efetividade tendo como desfecho a “exacerbação grave” de DPOC, o uso de horizonte temporal de apenas um ano com ciclos mensais para os estados de transição de saúde (do início do tratamento até a morte), introduz incertezas nos resultados, pois pressupõe-se que o óbito ou o uso da tecnologia aconteceriam em até no máximo 12 meses pois torna-se importante salientar que, ao tratar-se de uma doença crônica, o horizonte temporal deve representar com a maior fidelidade possível, a história natural da doença, assim sugere-se o emprego de projeções mais longas, buscando capturar as reais probabilidades transacionais dos estados de saúde ao longo do tempo, minimizando o grau de incerteza assim as análises de sensibilidade probabilística e determinística, sugerem que mesmo empregando-se, o horizonte temporal inadequado de 12 meses, os resultados tendem a ser custo-efetivos em favor da combinação tripla fechada para ambos os desfechos avaliados. Realizado estudo de custo-minimização que demonstrou uma economia por paciente com a utilização de FF/UMEC/VI variando de R\$ 1.227,16 (vs TIO/OLO + BUD 200 mcg dose 800 mcg/dia) a R\$ 214,59 (vs UMEC/VI + BECL), sugerindo que o uso da associação FF/UMEC/VI, pode significar melhor alocação de recursos com o mesmo ganho terapêutico em uma análise considerando-se apenas os custos com medicamentos, todavia sendo criticado ao fato que o modelo de estudo econômico empregado (Análise de Custo-Minimização), pode não refletir com a fidedignidade mínima esperada, o resultado no longo prazo, pois a condição clínica (DPOC grave) para a indicação da associação farmacológica em avaliação, é uma doença cuja história natural, tem curso caracteristicamente crônico, demandando acompanhamento clínico estreito e rígido, mesmo com bom controle clínico, o que sugere a necessidade de estudo econômico em que se avaliam as consequências clínicas (efetividade) entre os comparadores disponíveis, até porque as diferenças em um dos principais desfechos clínicos, “os risco de exacerbação pela doença”, apresentou diferenças significativas, logo, no mínimo uma análise de custo-efetividade, deveria ser apresentada. Nas apresentações de Impacto Orçamentário, o Trimbaw resultou em economia de 24 milhões no primeiro ano e 293 milhões acumulados em cinco anos, enquanto que o Trelegy considerando um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se que 49% dos pacientes elegíveis estariam em uso de FF/UMEC/VI (Trelegy®), a diferença observada acumulou uma diferença de aproximadamente R\$ 112 milhões (sugerindo economia de recursos), quando comparado ao cenário atual, sendo no primeiro ano aproximadamente R\$ 13 milhões e no quinto ano R\$ 32 milhões. Finalizando o grupo apresentou que para o Trimbaw o NICE da Inglaterra mostra que a terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Na agência canadense (CADTH) não foi identificada recomendação sobre esta utilização. Na Austrália a tecnologia foi recomendada pelo PBAC para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de

tratamento. Na Escócia (SMC) a tecnologia está recomendada para tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave que não são tratados adequadamente com uma combinação de corticosteroide inalado e um beta2-agonista de longa duração e para o Trelegy, o NICE da Inglaterra relata que esta terapia tripla beneficia os pacientes que utilizam LABA+ICS, em comparação com as pessoas que tomam LAMA+LABA. Na agência canadense (CADTH) reomenda-se o uso diante dos seguintes critérios: DPOC moderada a grave, conforme definido por espirometria; e em risco de exacerbações apesar de um broncodilatador de ação prolongada (LAMA ou LABA); ou sintomático ou em risco de exacerbações apesar de LAMA/LABA ou ICS/LABA; ou atualmente em LAMA/ICS/LABA. Na Austrália a tecnologia foi recomendada pelo PBAC para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de tratamento. Na Escócia (SMC) a tecnologia está recomendada em pacientes com DPOC grave (VEF1 < 50% do normal previsto) com uso restrito.

Finda apresentação do NATS a técnica do DGITS iniciou a apresentação sobre o monitoramento do horizonte tecnológico – MHT, foi identificada 01 tecnologia para o tratamento de adultos com DPOC grave a muito grave, a terapia tripla composta por budesonida 160mcg + glicopirrônio 9mcg + formoterol 4,8mcg, disponível em único inalador dosimetrado, com registro na FDA e EMA. Ademais, foram localizadas terapias adjuvantes à terapia LAMA/LABA ou ICS/LAMA/LABA: astegolimabe, dupilumabe, mepolizumabe, tozoraquimabe, benralizumabe, itepequimabe e tanimilaste. Todas encontram-se em fase 3 de pesquisa clínica na Europa, EUA ou Brasil. Sequencialmente foi feita a apresentação da perspectiva do paciente, aberta pela chamada pública de número 46 e 55. A depoente apresentou a experiência com o Trimbow, relatando melhora em seu pai. Sequencialmente o segundo depoente relatou um trabalho de divulgação sobre DPOC e posteriormente narrou uso de Trimbow e Trelegy e a experiência e importância da terapia tripla e dos custos de exacerbações. Foi questionado pela Coordenadora da Coordenação geral de avaliação de tecnologias em saúde-CGATS sobre o histórico de uso do paciente e se havia percepção na mudança sendo respondido positivamente, também questionou o segundo depoente, que respondeu não notar diferença entre ambos. Assim também a representante do conselho Nacional de saúde-CNS questionou ambos sobre acesso sendo respondido que em algumas ocasiões ocorria com recursos próprios, o segundo depoente narrou ainda que alguns estados haviam feito incorporação, mas que o acesso ainda era difícil. Ainda perguntou ao especialista sobre as dificuldades de lidar com o protocolo de DPOC, que respondeu pela dificuldade de tratamento, falta de pneumologistas e a diversidades de tratamentos. Ainda falou sobre a necessidade do espaçador e relatou que a cada 100 pacientes apenas 5 pacientes estão recebendo o tratamento adequado. Reforçou a questão de terapia de inalador único e para terapia de vários inaladores. O representante do Conselho Nacional de secretários de saúde-CONASS mostrou a fragilidade de alguns estudos, reforçando que muitas vezes os modelos econômicos levam em consideração as médias, que apesar de se mostrar a efetividade, estavam ausentes estudos de 3 drogas juntas e separadas em que o especialista mostrou a melhora da efetividade da tripla em relação a dupla e corroborado com o representante do NATS que ainda criticou o horizonte temporal dos estudos. A representante dos Núcleos de Avaliações de tecnologias -NATS, questionou o

trabalho da equipe do Nats de Ribeirão, sobre a possibilidade de avaliar outros cenários sendo discutido a ausência de estudos comparados, mostrando a necessidade de nova apresentação com informações mais precisas e comparações diferentes e seus desfechos. O representante do Conselho Federal de Medicina questionou a importância do espaçador, sendo respondido que o espaçador se mostrou importante desde a pandemia. O especialista finalizou citando um estudo sobre o protocolo canadense e a sequência de uso. Sequencialmente a equipe de monitoramento apresentou o estudo de associação dupla de broncodilatadores com agonistas de longa ação, voltadas para DPOC graves e muito graves, narrando o histórico e inclusão do PCDT, o aumento de uso, o quantitativo de uso, preços e impacto orçamentário. Assim discutiu-se que o relatório estava com a população de uso bastante conservador, sendo necessário gerar a crítica de aproximação da população estimada aos dados reais, sendo que o técnico do Nats mostrou o estudo do Trimbow com uma população estimada mais próxima do real e do Trelegy subestimada, com taxa de penetração menor. Os membros da plenária reforçaram a necessidade de se comparar a terapia dupla com tripla, a relação de custo efetividade, sendo externado ainda que o racional econômico possuía muitas incertezas, com adoção de premissas que geram dúvidas. Houveram sugestões para que as empresas demandantes submetessem no transcorrer da consulta pública novas informações. Foi sugerido que a recomendação deveria seguir de forma a não incorporar, deixando para que os fabricantes colocassem novos modelos e análises. Em que pese ser criticado pela representante dos NATS, priorizou-se a necessidade de se analisar o impacto orçamentário ou até mesmo da realização de forma paralela. A representante do DGITS sugeriu que as análises deveriam utilizar apenas a comparação da terapia dupla para a tripla, com comparadores e população estimada. Ainda finalizando o técnico do NATS apresentou alguns dados comparativos entre as terapias, deu sugestões sobre possibilidades de ampliação dos estudos, do horizonte e dos tratamentos. Finalizando o representante do CONASS ainda citou a necessidade de se especificar a pergunta PICO e a necessidade de painéis de especialistas. A coordenadora do CGATS citou possibilidades de se utilizar comparadores, utilizando a terapia dupla aberta.

Recomendação Preliminar: Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 129ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de maio de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação DESFAVORÁVEL da tripla combinação fixa em um único dispositivo spray de dipropionato de beclometasona 100 µg fumarato de formoterol di-hidratado 6 µg e brometo de glicopirrônio 12,5 µg no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ($30\% \leq \text{VEF1} < 50\%$) e muito grave ($\text{VEF1} < 30\%$) grupo C e grupo D.

Recomendação Preliminar: Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 129ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de maio de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação DESFAVORÁVEL do furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol para tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave a muito grave (GOLD 3 e 4) com perfil exacerbador e sintomático (Grupo D).

Apreciação inicial do abrocitinibe, upadacitinibe, dupilumabe e baricitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos.

Título do tema: Abrocitinibe, upadacitinibe, dupilumabe e baricitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos.

Tecnologia: abrocitinibe, upadacitinibe, dupilumabe e baricitinibe

Indicação: adultos com dermatite atópica moderada a grave dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica

Solicitação: incorporação

Demandante: Pfizer Brasil Ltda (abrocitinibe); Abbvie Farmacêutica Ltda (upadacitinibe); e; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS (atualização do PCDT de dermatite atópica)

Apresentação: NATS do Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

ATA: Representante do NATS da Unifesp, iniciou a apresentação da demanda dos medicamentos abrocitinibe, upadacitinibe, dupilumabe e baricitinibe como alternativas para adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam às terapias sistêmicas e convencionais. Pontuou que o objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, pois não há cura para a dermatite atópica. A demanda, partiu de diversos demandantes. Os quatro medicamentos têm a mesma indicação quanto à gravidade da dermatite atópica, mas diferem na faixa etária dos pacientes. Segundo a representante do NATS, em relação aos preços, foram apresentadas propostas para abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, os demais foram baseados no PMVG 18% e no preço de compras públicas. Foi pontuado que a análise das duas demandas não levantou questões significativas quanto às evidências apresentadas, mas os requerentes não avaliaram as duas tecnologias em relação às quatro disponíveis e em comparação com a ciclosporina, única tecnologia disponível no SUS. Por isso, a equipe da Unifesp realizou uma nova revisão sistemática para avaliar as evidências. A questão da pesquisa foi sobre a eficácia e segurança do abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que apresentam intolerância ou contraindicação à ciclosporina. Os desfechos foram considerados em termos de melhora clínica, avaliação de prurido, qualidade de vida e segurança. A revisão sistemática selecionada, atualizada a cada 4 meses, foi considerada de alta qualidade, apesar da falta das listas de publicações excluídas. A revisão, liderada por Drucker em 2023, incluiu 83 ensaios clínicos randomizados. Foi apresentado o risco de viés dos estudos de cada medicamento avaliado. A representante do NATS apresentou os resultados por desfechos clínicos dos medicamentos avaliados. Os resultados mostraram que todas as tecnologias avaliadas demonstraram maior resolução de sinais clínicos comparado ao placebo e sem diferença com a ciclosporina, exceto baricitinibe de 2 mg que o uso da ciclosporina dose alta foi favorecido. O upadacitinibe de 30 mg teve a maior probabilidade de ser o mais efetivo. Foi explanado os dados de eficácia para o desfecho prurido onde o upadacitinibe teve

maior probabilidade de ser o mais efetivo. Os resultados mostraram que o abrocitinibe (200 mg) teve a maior probabilidade de melhorar a qualidade de vida, seguido pelo dupilumabe. Entretanto, ambas as dosagens de baricitinibe tiveram a pior classificação entre os medicamentos. Quanto aos eventos adversos, com exceção da dose de 100 mg, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias em relação segurança em comparação com placebo ou ciclosporina. A certeza da evidência foi considerada moderada para abrocitinibe e baricitinibe devido a evidências indiretas e risco de viés de ensaios clínicos.

Posteriormente foi apresentado que a análise das demandas recebidas foi reavaliada, principalmente quanto ao custo-efetividade, pois a comparação não incluiu outras tecnologias disponíveis e os dados do abrocitinibe para asma foram considerados inadequados. A análise de custo-efetividade desses medicamentos foi discutida, sendo que o baricitinibe apresentou a menor relação custo-efetividade incremental, aproximadamente R\$ 39 mil por QALY, seguido pelo upadacitinibe, em torno de R\$ 72 mil por QALY, abrocitinibe R\$ 149 mil por QALY, e dupilumabe em R\$ 358 mil por QALY. Na análise de sensibilidade, todas as tecnologias apresentaram maior efetividade incremental em comparação com a melhor prática clínica, sendo que o upadacitinibe apresentou a maior efetividade incremental. Porém, todas as tecnologias tiveram custos incrementais mais elevados, sendo o dupilumabe o de maior custo entre as simulações.

Após a apresentação dos dados de custo-efetividade foram apresentados pela representante do NATS os dados de impacto orçamentário. A análise foi epidemiológica com difusão das tecnologias de 20 a 60% em cinco anos e incluíram dados de descontinuação dos medicamentos. Foi estimado 129 mil a 335 mil adultos receberiam os tratamentos até 2029, representando 6 a 14% do total da população adulta no Brasil com dermatite atópica. O primeiro cenário o NATS considerou incorporar todas as quatro tecnologias na mesma proporção de 25%. O impacto estimado no orçamento foi de 51 milhões ao longo de cinco anos, quando todas as quatro tecnologias foram consideradas. Posteriormente foi apresentado que as agências de ATS consultadas incorporaram todas as quatro tecnologias, mas com algumas diferenças nas indicações. Por fim, a representante do NATS resumiu as principais conclusões da análise apresentada. Após a apresentação do NATS, representante do DGITS apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico. Logo após, as experiências dos pacientes também foram partilhadas durante a reunião, destacando a importância de tratamentos eficazes para a dermatite atópica e os desafios de acesso aos medicamentos necessários devido a custos.

Representante de pacientes, falou sobre sua experiência com o medicamento abrocitinibe. O paciente contou que toma o medicamento há cinco anos e participou de testes clínicos da Pfizer. Ele foi diagnosticado com dermatite atópica aos 7 anos de idade e tentou vários tratamentos sem melhora significativa até começar a tomar abrocitinibe. O paciente relatou que não teve efeitos colaterais significativos e que sua qualidade de vida melhorou significativamente, permitindo-lhe participar de atividades que antes não conseguia devido ao quadro. Outra representante de pacientes compartilhou sua história de 14 anos contra a dermatite atópica, iniciada em 2010 e que afetou 70% de seu corpo. Ela relatou que passou por vários estágios do quadro e foi internada três vezes devido a infecções. Contou que recebeu diagnóstico em 2019

de dermatite atópica grave e recebeu prescrição de ciclosporina e metotrexato, mas nenhum dos medicamentos orais mostrou eficácia. Ela explicou que recebeu dupilumabe, mas experimentou um efeito rebote devido ao atraso na administração da medicação, o que agravou ainda mais sua condição. Segundo a paciente, o seu médico apresentou-lhe então outra tecnologia, a upadacitinibe, que quando utilizada em combinação com o dupilumabe, teve um efeito positivo, permitindo recuperar uma qualidade de vida significativa e até regressar ao trabalho. Hoje em dia faz apenas uso do upadacitinibe. No entanto, ela destaca que o alto custo do tratamento da dermatite atópica é uma barreira significativa para muitas pessoas e o acesso aos medicamentos.

Os pacientes foram questionados sobre uso de ciclosporina, sendo um deles respondeu que não usou e outro que não teve o efeito esperado. Também foram questionados sobre o impacto social e econômico do tratamento para a doença. A paciente compartilhou sua experiência para obter o medicamento por meio de seu plano de saúde. Ela vinha usando um produto hidratante que lhe dava resultados diferentes dos cosméticos dermatológicos habituais. Relatou que só conseguiu obter dupilumabe durante a internação, mas quando tentou novamente, seu pedido foi negado. Posteriormente relatou que conseguiu o medicamento por ordem judicial. Em relação ao impacto dos custos, ela relatou que não tinha condições de arcar com os elevados custos do tratamento. O outro paciente compartilhou sua experiência com o alto custo de produtos hipoalergênicos para a pele, como hidrogéis, xampus e sabonetes para sua condição. Ele explicou que durante o período experimental recebeu gratuitamente medicamentos, consultas e exames pelo ensaio clínico que participou.

O especialista convidado que é dermatologista e coordenador do comitê de novas tecnologias e acesso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, discutiu o impacto da dermatite atópica na qualidade de vida dos pacientes e os tratamentos disponíveis. Ele menciona que a dermatite atópica pode causar perturbações significativas tanto para os pacientes quanto para suas famílias, levando à privação de sono para os pais e a problemas de pele graves. Os tratamentos tradicionais, como a ciclosporina, só podem ser usados durante um ano, e os imunossuppressores, têm eficácia limitada. No entanto, a chegada de novos tratamentos como o dupilumabe, levou a uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Ressaltou que o uso do dupilumabe não se limita ao ambiente hospitalar e pode ser utilizado domiciliarmente. Ao considerar o custo da incorporação de dois inibidores de JAK, é essencial considerar os diferentes mecanismos de ação e o potencial de falha de um e de resposta a outro.

Após apresentação do especialista, o representante do Conass concordou que não existe uma resposta definitiva sobre qual medicamento funciona melhor para cada paciente, pois as respostas individuais podem variar dependendo do estágio específico da doença e da experiência do paciente e, questionou o especialista se teria algum medicamento superior ao outro. O especialista explicou a complexidade da dermatite atópica e as suas diversas manifestações, bem como a potencial influência de fatores étnicos e raciais e com isso os medicamentos podem ser mais efetivos em uns que os outros, com alguns apresentando efeitos rápidos e

outros demorando mais para fazer efeito e que não poderia escolher um medicamento em detrimento aos outros.

O especialista após questionado, explanou sobre considerar a incorporação de dois tratamentos mais custo-efetivos em vez de todas as opções disponíveis, um biológico e um inibidor da JAK, mas que estes últimos teriam menos eficácia, mas tem menor custo.

O representante do Conass pontuou que o nível de evidência não é elevado e que as comparações indiretas são limitadas devido às diferentes populações de estudo e tamanhos de efeito.

Representante do DGITS, perguntou para o especialista sobre a preferência entre os medicamentos injetáveis e comprimidos com base na administração e a elegibilidade da população de aproximadamente 650 mil pacientes para o tratamento. O especialista respondeu que a escolha entre os dois não é significativa na prática clínica, pois ambos tinham suas vantagens e desvantagens. Acrescentou que a logística de armazenamento e disponibilidade eram considerações mais importantes do que a escolha entre medicamentos injetáveis e comprimidos. O especialista explicou que muitos pacientes terão resolução com tratamentos tópicos e cuidados básicos e que em torno de 20 a 25% fariam uso destes tratamentos avaliados. Pontuou que em adultos a prevalência é muito menor, mas condição é mais grave. Enquanto em crianças a prevalência é maior, mas a maioria apresenta casos leves que são tratados com medicação tópica.

O representante da SAES discutiu a incorporação de quatro tecnologias ao sistema de saúde, os possíveis cenários de incorporação e a possibilidade de um tratamento ser mais eficaz que o outro. O representante questionou sobre o benefício da incorporação de diferentes mecanismos de ação.

Representante do NATS e do Conass observaram que o intervalo de confiança para os dados é incerto e é difícil dizer com certeza qual medicamento é superior com base nas evidências apresentadas. As limitações da meta-análise também foram reconhecidas, e os palestrantes enfatizaram que as diferenças expressas pelos números são mínimas, com os intervalos de confiança sobrepostos.

Conselheira do Conselho Nacional de Saúde, questionou o especialista sobre a diferença no tratamento de pacientes adultos e idosos com dermatite atópica em relação ao perfil de segurança. O especialista explicou que dupilumabe tem um bom perfil de segurança e não requer quaisquer exames de pré-triagem. Já os inibidores de JAK podem reativar a tuberculose, e esta é uma preocupação significativa no Brasil, onde a incidência de tuberculose é alta. Há alerta também de eventos trombóticos com o uso de inibidores de JAK. Dupilumabe é recomendado para adultos mais velhos e crianças devido ao seu perfil de segurança e que alguns pacientes idosos utilizam o medicamento até dois anos sem maiores problemas.

A discussão posterior foi em relação ao metotrexato e seu potencial uso como alternativa à ciclosporina no tratamento de dermatites.

Posteriormente o NATS reconheceram a falta de dados brasileiros suficientes para estimar o número de pacientes contraindicados à ciclosporina devido aos seus efeitos colaterais. Recorreram à literatura para obter estimativas, mas validaram os dados com especialista devido à sua fragilidade. Enfatizaram que as

informações de que dispõem podem não estar tão próximas dos dados reais como se supõem e que existe a possibilidade de subestimação devido tanto ao método quanto aos próprios dados.

Representante da ANS informou que a análise de incorporação de um destes medicamentos na ANS, o número de pacientes elegíveis no setor de saúde suplementar girava em torno de 21 mil para adultos e 11 mil para crianças de 6 meses a 18 anos com uma participação de mercado de 5-25% para a sua estimativa, mas reconheceu a fragilidade dos dados. Com novas informações de 600.000 adultos elegíveis, a representante da ANS ressalta que a população pode estar subestimada. A discussão também abordou os desafios de obter dados epidemiológicos precisos para a doença e o aspecto da falha terapêutica do tratamento com ciclosporina.

Membro da Plenária questiona sobre os pacientes com falha a ciclosporina. O especialista mencionou que alguns pacientes continuam muito graves e tem falhas no tratamento, especificamente com o uso da ciclosporina. Também reconheceu que a ciclosporina tem pequena taxa de falha, mas expressou preocupação com pacientes recidivantes e idosos com função renal comprometida. A difusão de mercado dos medicamentos também foi discutida, sendo mencionado que existem poucos dados sobre o uso da ciclosporina para dermatites e que a difusão da tecnologia é baseada em suposições e relatórios anteriores.

Representante do CNS lembrou ainda que existe uma lei que exige prazo de 60 dias para incorporação de novos medicamentos no Sistema Suplementar de Saúde, e discutiam a incorporação de três medicamentos orais específicos para dermatites na ANS. Representante da ANS lembrou que os medicamentos orais, que não são oncológicos, não são contemplados por lei pelo ANS, e sua incorporação está sujeita a análise. Representante da SAES questionou a limitação dos dados para a estimativa da população e expressou dúvidas sobre a veracidade dos 5 milhões de casos de dermatite atópica notificados no Brasil. A representante do NATS e o especialista pontuou que os dados sobre a prevalência da dermatite atópica variam muito e não são muito robustos, mas a prevalência é alta, mas muitos não são graves.

A Comissão de Medicamentos discutiu a seriedade da avaliação de diversos medicamentos, focando especificamente no alto impacto nos orçamentos, atingindo bilhões de reais em custos acumulados. A procura destes medicamentos, nomeadamente do dupilumabe para adolescentes e adultos, foi acentuada devido à sua elevada eficácia, mas há falta de propostas de preços por parte da empresa pois o demandante não foi a empresa.

A Comissão também considerou as evidências e os parâmetros econômicos para tomada uma decisão, reconhecendo a importância de ter múltiplos produtos biológicos com diferentes mecanismos de ação. A discussão também incluiu o metotrexato e outras alternativas, com uma demanda interna originada da atualização da PCDT. Mencionaram também a avaliação de outros imunossuppressores como tacrolimus e metotrexato, que seriam discutidos em reuniões futuras. Foi observado que na dose mais alta, o baricitinibe continua sendo a opção com melhor custo-benefício. O representante do Conass mencionou ainda que o baricitinibe tem eficácia em comparação ao placebo e é utilizado em pacientes que não respondem ou não

têm indicação de ciclosporina. A qualidade da evidência para o baricitinibe também é boa, com estudos apresentando baixo risco de viés.

A discussão também abordou os ajustes posológicos do baricitinibe de 100 mg para 200 mg por dia, e o uso também de estudos observacionais para determinar a relação custo-eficácia e o impacto orçamentário. O representante da CNS enfatizou que o processo de tomada de decisão deve considerar o resultado clínico, pois os pacientes que não responderem ao baricitinibe receberão prescrição de dupilumabe, resultando em um impacto orçamentário muito maior. O representante mencionou ainda que o baricitinibe tem a menor probabilidade de ser mais eficaz na prática clínica.

Foi apontado que o ideal era favorecer o baricitinibe para a população adulta com base na eficiência econômica e por não haver diferenças claras de eficácia entre os medicamentos, mas não havia proposta para adolescentes ou crianças naquele momento devido a relação de custo-efetividade. Foi discutido que os dados encontrados para baricitinibe não foram os melhores na evidência indireta. Eles esclareceram que um medicamento pode não ser menos eficaz, mas ter menor probabilidade de ser mais eficaz do que outros. A comissão também discute a relação custo-eficácia do tratamento para adolescentes e crianças, com alguns membros expressando preocupações sobre o alto custo.

Recomendação preliminar: os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09/05/2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de baricitinibe para o tratamento de adultos com dermatite atópica moderada a grave dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.

Apreciação inicial do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em crianças e dupilumabe, abrocitinibe e upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adolescentes.

Título do tema: Dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em crianças e dupilumabe, abrocitinibe e upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adolescentes.

Tecnologia: abrocitinibe, upadacitinibe e dupilumabe

Indicação: crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica

Solicitação: incorporação

Demandante: Pfizer Brasil Ltda (abrocitinibe para adolescentes); Abbvie Farmacêutica Ltda (upadacitinibe para adolescentes e adultos); 5ª Vara Federal de Porto Alegre (dupilumabe para crianças) e; Secretaria de

Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS (atualização do PCDT de dermatite atópica)

Apresentação: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp-Diadema (NUD)

ATA: Representante do NATS da Unifesp, iniciou a apresentação das evidências clínicas e econômicas para pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave que têm intolerância ou contraindicações à ciclosporina e necessitam de terapia sistêmica. Apontou que houve duas demandas externas. A representante ressaltou que foi realizada uma revisão sistemática para avaliar os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, mas nenhuma meta-análise ou comparação indireta foi possível devido à insuficiência de estudos para a população adolescente. Os estudos compararam todos eles com o placebo, mas não foram feitas comparações entre as tecnologias ou com a ciclosporina. Os pacientes tratados com todas as tecnologias tiveram maior risco de atingir EASI-75 em todas as avaliações na semana 12 para abrocitinibe e na semana 16 para dupilumabe e upadacitinibe comparadas ao placebo. Em termos de prurido, todas as tecnologias mostraram maiores proporções de pacientes alcançando pelo menos uma redução de quatro pontos na escala utilizada. Em relação à qualidade de vida, todas as tecnologias mostraram melhores resultados na semana 12 e na semana 16, mas não foi possível extrair dados específicos de adolescentes para upadacitinibe. Na avaliação dos eventos adversos não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento e placebo. Posteriormente a representante do NATS apresentou a análise de custo-efetividade dos três medicamentos. A análise foi baseada em ensaios clínicos específicos para cada população e tecnologia, utilizando um horizonte temporal de até 18 anos. O modelo foi construído utilizando uma árvore de decisão e modelo de Markov. O custo-efetividade foi calculado usando a perspectiva do sistema de saúde brasileiro, e os resultados mostraram que todas as três tecnologias foram mais eficazes, mas mais caras do que o tratamento padrão. A análise de impacto orçamentário foi apresentada. O resultado apresentado mostrou um custo estimado de aproximadamente 6 bilhões em 5 anos quando consideradas três tecnologias. O medicamento com melhor relação custo-benefício, o upadacitinibe, estima-se que tenha um impacto orçamentário de aproximadamente 1,8 mil milhões ao longo de 5 anos. Após a apresentação da população de adolescentes foi apresentado o uso do dupilumabe no tratamento da dermatite atópica moderada a grave em crianças. Dupilumabe é indicado para crianças entre 6 meses e 5 anos em duas dosagens e para crianças entre 6 e 11 anos em três dosagens diferentes. Foi realizada uma revisão sistemática, no entanto, foram encontrados dados insuficientes para realizar qualquer tipo de meta-análise, portanto dados de estudos primários foram extraídos para descrição detalhada. Para crianças entre 6 e 11 anos de idade, um ensaio clínico randomizado comparou as duas dosagens de dupilumabe com placebo, e uma proporção maior de pacientes que receberam dupilumabe alcançou EASI-75 e uma redução de ≥ 4 pontos na escala de prurido na semana 16. Resultados semelhantes foram encontrados para crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade. Não teve diferenças entre placebo e dupilumabe para o desfecho de eventos adversos. Na avaliação da certeza das evidências, todas as doses a melhora dos sinais clínicos e da qualidade de vida foram consideradas moderadas devido à imprecisão nos dados. Na análise de utilidade foi

considerado as duas faixas etárias de 6 a 11 anos e de 6 meses a 5 anos, considerando a indicação no rótulo e o temporal horizonte de até 12 anos no cenário base. Foram construídos dois cenários alternativos, até 18 anos e um horizonte de vida. Foi construído um modelo misto, semelhante ao construído para adolescentes. A eficácia e segurança do dupilumabe foram avaliadas, incluindo o seu impacto na qualidade de vida das crianças. A análise foi baseada em dois ensaios clínicos randomizados e considerou dados de descontinuação e utilidade. A mortalidade foi considerada igual entre a melhor prática clínica e a intervenção. O custo foi baseado no preço no Banco de Saúde. A análise mostrou que a relação custo-efetividade incremental do Dupilumabe em comparação com a melhor prática clínica na população total de crianças foi de aproximadamente 194 mil reais por QALY ganho. A análise também foi dividida por faixas etárias, sendo 150 mil reais para crianças de 6 meses a 6 anos e 246 mil por QALY para crianças de 6 a 11 anos. Posteriormente a representante do NATS apresentou a análise de impacto orçamentário. A análise considerou todas as dosagens do medicamento para a população de 6 meses a 11 anos e foi baseada em dados de prevalência de dermatite atópica moderada a grave em crianças no Brasil. Estimou-se que aproximadamente 89 mil crianças receberiam dupilumabe em 2025, e aproximadamente 161 mil crianças receberiam até 2029. O impacto estimado no orçamento em 5 anos foi de 23 bilhões de reais. Após a apresentação do NATS foi iniciada o relato do paciente. Foi realizada chamada pública no período de 5 a 14 de abril de 2024 e foram recebidas 67 inscrições. A representante de pacientes compartilhou sua experiência pessoal com dupilumabe do seu filho mais velho, que tem dermatite atópica desde os dois anos de idade. Ele foi inicialmente tratado com medicamentos tópicos e corticoides, mas à medida que envelhecia, a condição tornou-se mais grave, afetando áreas maiores do seu corpo. O médico diagnosticou-lhe com dermatite atópica grave e recomendou dupilumabe, que se revelou mais eficaz do que a melhor prática clínica, mas com um custo de tratamento mais elevado. O filho recebeu as duas primeiras doses no início de outubro e apresentou melhora significativa, com desaparecimento de mais de 70% das lesões. Ele também não relatou reações adversas, ao contrário do que os médicos haviam previsto. A medicação, que não era coberta pelo sistema público de saúde, melhorou significativamente a qualidade de vida da criança, permitindo-lhe frequentar a escola, concentrar-se nos estudos e socializar. O palestrante cita ainda que seu filho já havia experimentado outros medicamentos, mas não apresentaram melhora. Foi solicitado para o especialista uma explanação sobre os aspectos científicos e clínicos do uso de dupilumabe e outros medicamentos orais para adolescentes e crianças. O especialista explicou que o medicamento tem um perfil de segurança bom e melhora clínica substancial da criança com ganho de rendimento escolar e qualidade de vida. Pontuou que grande parte desta população não terá a doença na vida adulta. Representante da SAES questionou a limitação dos dados para a estimativa da população e expressou dúvidas sobre a veracidade dos 5 milhões de casos de dermatite atópica notificados no Brasil. A representante do NATS e o especialista pontuou que os dados sobre a prevalência da dermatite atópica variam muito e não são muito robustos, mas a prevalência é alta, mas muitos não são graves. A Comissão de Medicamentos discutiu a seriedade da avaliação de diversos medicamentos, focando especificamente no alto impacto nos orçamentos, atingindo bilhões de reais em

custos acumulados. A procura destes medicamentos, nomeadamente do dupilumabe para adolescentes e adultos, foi acentuada devido à sua elevada eficácia, mas há falta de propostas de preços por parte da empresa pois o demandante não foi a empresa. A Comissão também considerou as evidências e os parâmetros económicos para tomada uma decisão, reconhecendo a importância de ter múltiplos produtos biológicos com diferentes mecanismos de ação. A discussão também incluiu o metotrexato e outras alternativas, com uma demanda interna originada da atualização da PCDT. Mencionaram também a avaliação de outros imunossuppressores como tacrolimus e metotrexato, que seriam discutidos em reuniões futuras. Comissão de Medicamentos discutiu os relatórios para consulta pública sobre medicamentos para adultos e crianças/adolescentes. Os participantes concordaram que separar as consultas para facilitar a participação e compreensão do público era uma boa abordagem. Representante do Conass sugeriu priorizar as opções com melhor relação custo-benefício, considerando o impacto orçamentário. Também foi discutido as doses de upadacitinibe abrocitinibe. Foi observado que na dose mais alta, o baricitinibe continua sendo a opção com melhor custo-benefício. O representante do Conass mencionou ainda que o baricitinibe tem eficácia em comparação ao placebo e é utilizado em pacientes que não respondem ou não têm indicação de ciclosporina. A qualidade da evidência para o baricitinibe também é boa, com estudos apresentando baixo risco de viés. A discussão também abordou os ajustes posológicos do baricitinibe de 100 mg para 200 mg por dia, e o uso também de estudos observacionais para determinar a relação custo-eficácia e o impacto orçamentário. O representante da CNS enfatizou que o processo de tomada de decisão deve considerar o resultado clínico, pois os pacientes que não responderem ao baricitinibe receberão prescrição de dupilumabe, resultando em um impacto orçamentário muito maior. O representante mencionou ainda que o baricitinibe tem a menor probabilidade de ser mais eficaz na prática clínica. Foi apontado que o ideal era favorecer o baricitinibe para a população adulta com base na eficiência económica e por não haver diferenças claras de eficácia entre os medicamentos, mas não havia proposta para adolescentes ou crianças naquele momento devido a relação de custo-efetividade. Foi discutido que os dados encontrados para baricitinibe não foram os melhores na evidência indireta. Eles esclareceram que um medicamento pode não ser menos eficaz, mas ter menor probabilidade de ser mais eficaz do que outros. A comissão também discute a relação custo-eficácia do tratamento para adolescentes e crianças, com alguns membros expressando preocupações sobre o alto custo.

A discussão então seguiu para votação.

Recomendação preliminar: os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09/05/2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de abrocitinibe, upadacitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contra-indicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica e desfavorável à incorporação ao SUS de dupilumabe, para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a

grave dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.

10 de maio de 2024

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema:

Rivastigmina para o tratamento de indivíduos com doença de Parkinson e demência.

Título do tema: Rivastigmina para o tratamento de indivíduos com doença de Parkinson e demência.

Tecnologia: Rivastigmina.

Indicação: Indivíduos com doença de Parkinson e demência.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) presentes na 126ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da rivastigmina para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência.

Consulta Pública (CP) nº 07/2024: disponibilizada no período de 22/03/2024 a 10/04/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 07/2024: realizada pelos colaboradores do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS/HAOC).

A análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião foram expostas pelo ISC/UFBA. O total de 110 contribuições dividiu-se em: 108 (98%) favoráveis à incorporação da tecnologia, 22 (20%) afirmaram ter experiência com a tecnologia e 63 (57%) interessados no tema. Em fala, destacou 3 categorias temáticas: 1) a incorporação da medicação e outras opções terapêuticas, com destaque para a importância de incorporar o medicamento em condição associada entre demência e doença de Parkinson, a Rivastigmina como opção de tratamento no SUS, inclusão da Rivastigmina em apresentação transdérmica 27mg, e, benefícios possíveis após a incorporação; 2) acesso ao medicamento, com ênfase ao acesso equitativo, de qualidade, garantido pela Constituição de 1988; e, 3) a eficiência e segurança da tecnologia, pontuando o retardo da evolução da doença e melhoria da qualidade de vida, estabilização da perda cognitiva e disponibilização da apresentação adesivo transdérmico 27mg no intuito de alcance de melhores resultados terapêuticos.

A análise das contribuições de experiência com a tecnologia recebidas evidenciou aspectos positivos e facilidades e aspectos negativos e dificuldades. A experiência com outras tecnologias utilizadas para o tratamento destacou levodopa, donepezila e memantina entre outras, com seus aspectos positivos e negativos.

Em síntese, o representante do ISC/UFBA apresentou que de acordo com as contribuições da consulta pública, a incorporação da tecnologia implica em melhora de sintomatologia, diminuição de evolução da doença, que há uma ausência de tratamentos mais eficazes e necessidade de mais opções terapêuticas. Os participantes relataram aumento da qualidade de vida e a eficácia e segurança do tratamento.

O especialista convidado, Sr. Ylmar Correa Neto, ressaltou que a Rivastigmina também poderá apresentar efeitos colaterais, da mesma forma como ocorre com as outras tecnologias citadas na consulta pública, especialmente para a levodopa e donepezila. Informou que apesar de não existirem estudos robustos para diferentes dosagens, a disponibilização da apresentação transdérmica 27mg/15cm² seria importante, uma vez que, como princípio farmacológico, uma maior dose, melhor o efeito.

Participação da Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz), a convite do Conselho Nacional de Saúde (CNS), Sra Celene Pinheiro, ressaltou o benefício do acesso e uso da tecnologia para pacientes e familiares no tratamento da demência, incluindo a estabilização do quadro, melhoria das condições comportamentais e cognitivas dos indivíduos acometidos, redução de internações em instituições de longa permanência, melhoria da qualidade de vida, manutenção da funcionalidade e dignidade da pessoa. Destacou a importância da inclusão de todas as apresentações da rivastigmina, inclusive a transdérmica uma vez que alguns pacientes podem apresentar dificuldades de deglutição.

Foram apresentadas pelo NATS/HAOC as 8 contribuições caracterizadas como aspectos técnicos-científicos, nas quais havia indicação favorável a incorporação e destacavam os seguintes aspectos: rápida eficácia e segurança do medicamento e melhor tolerabilidade do paciente; facilidade de acesso a medicação, devido ao custo elevado; melhoria da qualidade de vida; ausência de outras alternativas, e que estas não geram resultados esperados; manutenção da função cognitiva do paciente com Alzheimer; posologia cômoda; e, importância também da inclusão da dose maior (transdérmico 27mg), e que esta não teria impacto econômico ao sistema de saúde uma vez que ela é atualmente ofertada ao mesmo preço que a apresentação de 18mg.

Foi esclarecido pela representante da SECTICS, Sra Luciene Bonan, que no relatório de apreciação inicial da demanda constam análises para as apresentações da rivastigmina em cápsula, solução oral a adesivo transdérmico e que consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) as apresentações de Rivastigmina transdérmico de 9 e 18mg.

Representante da SAES, Sr. Eduardo David, reforçou que caso o DAF entenda que a apresentação intradérmica 27mg seja necessária poderá ser realizado o fluxo simplificado já pactuado, com nota técnica e apreciação da subcomissão da RENAME.

Não havendo outros questionamentos, os membros declarando não possuir conflitos de interesse, o Plenário da Conitec deliberou mantendo seu entendimento de recomendação inicial por unanimidade sobre o pleito.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da Rivastigmina para o tratamento de indivíduos com doença de Parkinson e demência conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 899/2024.

Apresentação das contribuições de consulta pública do pegvisomanto para o tratamento de pacientes com acromegalia.

Tecnologia: Pegvisomanto.

Indicação: Adultos com acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado; adolescentes com gigantismo/acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais e sem a normalização de IGF-1 após seis meses sem resposta aos análogos de somatostatina (otimização de dose ou associação com cabergolina).

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 7 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS dos medicamentos pamoato de pasireotida e pegvisomanto no tratamento de pacientes com acromegalia. Para essa recomendação, os membros do Comitê concordaram que as evidências científicas demonstram baixa magnitude e os valores das tecnologias são muito elevadas gerando um custo alto para o SUS.

Consulta Pública (CP) nº 12/2024: Disponibilizada no período de 08/04/2024 a 29/04/2024.

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

ATA: O colaborador do UATS/HAOC lembrou a recomendação preliminar da Conitec e que a demanda é oriunda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia; informou que foram recebidas 15 contribuições e que 14 foram favoráveis à incorporação; destacou que as contribuições de experiência ou opinião que reportaram experiência com a tecnologia apontaram, como efeitos positivos e facilidades, o controle hormonal e a elevada eficácia, o ganho na qualidade de vida, a melhora clínica e a possibilidade de alternativa terapêutica para portadores de acromegalia, impactando na

redução de morbimortalidade da condição, e, como efeitos negativos e dificuldades, a dificuldade de acesso ao medicamento, além de afirmar que algumas contribuições sinalizaram a ausência de pontos negativos; enfatizou que as contribuições que reportaram experiência com outras tecnologias mencionaram octreotida, cabergolina, pasireotida, lanreotida e procedimento cirúrgico e que descreveram o controle hormonal, tumoral e da acromegalia, o aumento na qualidade de vida e a cura elevada com procedimentos cirúrgicos realizados em centros de referência como efeitos positivos e o aumento da glicose, a ausência de controle hormonal e da doença com as opções atualmente disponíveis no SUS e o tratamento da acromegalia fora dos centros de referência como efeitos negativos; esclareceu que a única contribuição contrária à incorporação do pegvisomanto alegou que as evidências sobre eficácia e segurança são provenientes de estudos observacionais de baixa qualidade metodológica, que demonstraram não haver superioridade do medicamento em relação aos já disponíveis no SUS, além do alto impacto orçamentário; salientou que as contribuições favoráveis à incorporação relataram a importância da tecnologia para os pacientes que não apresentaram melhora, a ampliação das alternativas terapêuticas, o ganho significativo da qualidade de vida, a redução de morbimortalidade causada pela doença e o alto custo para aquisição; realçou a contribuição da empresa contendo nova proposta de preço, de R\$ 4.049,22 e de R\$ 5.288,38 para as apresentações de 10 mg e 15 mg, respectivamente, correspondendo aos descontos de 44% e 51%, respectivamente, em relação aos valores oriundos do BPS e utilizados na avaliação econômica (AvE) e na análise de impacto orçamentário (AIO) apresentados durante a apreciação inicial, resultando na redução das razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do pegvisomanto em monoterapia, variando de cerca de R\$ 224 mil a R\$ 519 mil por QALY, e em associação com octreotida, variando de aproximadamente R\$ 508 mil a R\$ 8,7 milhões por QALY, a depender dos comparadores octreotida, lanreotida, placebo e pasireotida utilizados, sublinhando que o pegvisomanto permanece desfavorável frente ao pasireotida, apresentando menor custo e menor efetividade, e dos valores estimados na AIO, de cerca de R\$ 4,5 milhões no primeiro ano e aproximadamente R\$ 23,5 milhões no quinto ano, totalizando em cerca de R\$ 69,5 milhões ao final de cinco anos. Questionados, os colaboradores do UATS/HAOC elucidaram que o pegvisomanto em monoterapia e a pasireotida teriam indicação para os pacientes que apresentam falha do tratamento prévio com análogos da somatostatina, mas que para a indicação do pegvisomanto também seria necessário a ausência do tumor residual ou com remanescente pequeno não invasivo, com ou sem diabetes, ao passo que para a pasireotida seria necessário a presença do tumor residual, com diabetes controlado ou sem diabetes; que na AIO foi estimado que 55% da população utilizaria o pegvisomanto em monoterapia e 45% em associação com a octreotida, com base em estudo de mundo real; que a AvE não considerou a possibilidade de sobreposição da indicação das tecnologias, pegvisomanto e pasireotida, devido às limitações dos estudos encontrados na literatura, que não consideraram esta possibilidade, e que o pasireotida foi incluído como comparador nas análises econômicas por também está sendo avaliado concomitantemente ao pegvisomanto, demandado de forma interna e externa à Conitec, e devido a possibilidade da sobreposição na indicação das tecnologias apontada pela demanda externa. Questionado, o médico especialista convidado para participar do tema do

pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia indicou que, entre os pacientes que atendem aos critérios de indicação do pegvisomanto e do pasireotida, cerca de 15% utilizariam o pegvisomanto, que também poderia ser utilizado conjuntamente com o pasireotida em situações extremamente graves, que correspondem a uma quantidade muito pequena de pacientes, sem conseguir precisar este quantitativo. Questionados, os colaboradores do UATS/HAOC explicaram que a AIO do pegvisomanto considerou 650 pacientes no primeiro ano, podendo chegar a 700 por meio da análise de sensibilidade proposta; que o custo anual do tratamento com pegvisomanto por paciente seria de aproximadamente R\$ 85 mil; que o menor ICER para o pegvisomanto seria de R\$ 224 mil, quando comparado ao placebo, e que a AIO estimou uma variação de cerca de R\$ 4,0 milhões a R\$ 23,0 milhões, do primeiro ao quinto ano. Após a apresentação do retorno de CP do pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões relacionadas com o pegvisomanto, como: (i) os pacientes que mais se beneficiariam com o medicamento; (ii) o custo das tecnologias em saúde, como o do pegvisomanto; (iii) o custo do pegvisomanto, mesmo após o preço proposto durante a CP; (iv) as agências internacionais de tecnologias em saúde que recomendaram o pegvisomanto em seus países; (v) a transparência dos preços das tecnologias no Brasil e a tendência e a magnitude dos descontos propostos após a Recomendação inicial da Conitec e (vi) os impactos das evidências clínicas utilizadas para a elaboração da AvE e do custo do medicamento no ICER estimado para o pegvisomanto. Na sequência, o tema foi colado em votação: o representante do CNS foi favorável à incorporação e os representantes da SECTICS, da SAES, da SVSA, da SGTES, da ANS, da Anvisa, do CFM e dos NATS foram desfavoráveis à incorporação.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 129ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do pegvisomanto para o tratamento de indivíduos com acromegalia. Considerou-se a manutenção da elevada razão de custo-efetividade incremental do pegvisomanto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 900/2024.

Apresentação da contribuição da consulta pública do tema:

Pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia.

Título do tema: Pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia.

Tecnologia: Pamoato de pasireotida

Indicação: tratamento de pacientes com acromegalia

Solicitação: incorporação

Demandante: Demanda interna para atualização do PCDT e demanda externa

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª reunião da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia. Para esta recomendação, o comitê reconheceu a eficácia clínica da tecnologia em questão, entretanto contatou uma relação de custo-efetividade desfavorável.

Consulta Pública (CP) nº 13/2024, disponibilizada no período de 08 de abril a 29 de abril de 2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 13/2024 por: técnico do Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)]

Foi iniciada pela apresentação da demandante, Recordati, que apresentou aspectos clínicos e que objetivo do tratamento é o controle bioquímico do hormônio (GH e IGF-1) e a redução do tumor nos casos de origem tumoral. Na sequência apresentou os tratamentos disponíveis no SUS, como a cirurgia para remoção do tumor, como primeira linha de tratamento, e se ainda não houve controle dos hormônios, farmacoterapia é indicada com análogos da somatostatina e cabergolina) e então a proposta de tratamento seria a incorporação da pasireotida como 3ª linha de tratamento. Destacou um estudo de vida real realizado no Brasil apresentando o controle dos níveis hormonais com o uso da pasireotida. Na sequência foi apresentado o preço proposto que foi encaminhado a Conitec por ofício, de R\$ 5.700 para 40 mg e de R\$ 7.050 para 60 mg e com um custo anual médio de R\$ 78.746,22, já ponderado pelas populações que fariam uso de 40 ou 60 mg e assim, a RCEI foi para R\$ 106.109,76/AVAQ e que ficaria dentro do limiar de custo efetividade aceito pela Conitec. No impacto orçamentário a redução no novo preço proposto originou uma redução de R\$ 97 milhões em relação a apresentação inicial, que representa uma redução de 84%, que em valores absolutos é de R\$ 15.669.418 no acumulado de 5 anos.

Na sequência foi aberto a perguntas para empresa demandante, que foi questionada em relação ao número de pacientes considerados na análise de impacto orçamentário e foi respondido que o a empresa considerou os números sugeridos pelo Ministério da Saúde.

Na sequência houve apresentação das contribuições, em que foram recebidas 75 contribuições, e destas 99% foram favoráveis a incorporação da tecnologia. Entre os argumentos, houve colaboração com afirmativas de redução de morbidade, alternativa a pacientes não responsivos, perfil de eficácia favorável, melhor qualidade de vida e facilidade de acesso. 43% tiveram experiência com o uso do medicamento e destaca-se entre os efeitos positivos o controle dos níveis da doença, melhora sintomática dos pacientes, suspensão de transfusões sanguíneas e de quimioterapia e entre os efeitos negativos está a glicemia e a elevação da pressão arterial. Além destas contribuições, o demandante anexou considerações da análise inicial, como a qualidade da evidência, e que usou premissas conservadoras na avaliação econômica, resultados já apresentados pelo demandante, e justificou alguns parâmetros diferentes a análise do parecerista, mas que estes parâmetros não impactaram nos resultados.

Dado o novo preço propostos, os técnicos, realizaram uma nova simulação dos resultados com o foco na demanda interna, e foi utilizado duas análises, uma utilizando dados do ensaio clínico de comparação direta, com RCEI de R\$115 mil/AVAQ e outra utilizando dados da metanálise em rede, com comparadores separados, versus lanreotida com RCEI de R\$ 486 mil/AVAQ e versus octreotida com RCEI de R\$ 235 mil/AVAQ. A análise do impacto orçamentário também foi atualizada como novo preço proposto, resultando em R\$ 78 milhões no acumulado de 5 anos, na análise principal e de R\$ 24 milhões no acumulado de 5 anos em cenário alternativo. Além disso, o demandante sugeriu um algoritmo de tratamento, caso o pegvisomanto a pasireotida fossem incorporadas. Em outras contribuições foram levantados outros tópicos, mas parecidos com as contribuições de pacientes e/ou experiência. E por fim, um resumo das contribuições foi realizada.

Foi aberto para as perguntas ao Plenário, e a primeira colocação foi um esclarecimento do cenário proposto, no qual foi colocado que seria para a terceira linha de tratamento, com os comparadores lanreotida e octreotida.

Foi aberto para a fala do especialista, que se apresentou como especialista no assunto, e declarou seu conflito de interesse que tem proximidade com todas empresas que tem tecnologias para a população em análise e que faz parte de grupos de pesquisa clínica nesta área.

Foi aberto ao plenário para perguntas ao especialista, em que teve o primeiro questionamento em relação a população elegível e foi respondido que a cirurgia é a primeira linha de tratamento e que 90% recebem este tratamento, e os 10% que não são submetidos a cirurgia são devido a contraindicações aos aspectos da cirurgia, comorbidades do paciente e em casos raros não é possível ressecar o tumor. A taxa de sucesso nas cirurgias, nos micros adenomas, é de 80%, mas nos macros adenomas a taxa de sucesso do tratamento cirúrgico pode cair para 30% a 40% e estas taxas de sucesso são estimativas de centros especializados e com experiência no tratamento destes pacientes. Os técnicos então complementaram que o número utilizado no modelo foi de aproximadamente 650 pacientes. Além disso, foi questionado ao especialista, qual a proporção de pacientes com diabetes nesta população e uma discussão foi aberta para entender a população elegível para o tratamento.

Questão sobre o custo foi aberta, pois parece meio proibitivo e porque não foi encontrada incorporação em outros países, pois não há proposta de incorporação pela indústria. Foi colocado que devido a exposição do preço, há dificuldade de negociação do preço devido a Conitec já ser considerada uma agência de referência que acaba servindo como base de preço no mundo e isso torna a negociação de preço difícil, enquanto as agências ao redor do mundo têm este valor de incorporação fechado. Dado que havia mais perguntas ao especialista ele foi liberado das suas contribuições.

Foi solicitado que o impacto orçamentário fosse lembrado, que foi de R\$ 12 milhões no primeiro ano e de R\$ 18 milhões em 5 anos. Com custo de R\$ 74 mil por ano de tratamento, ICER de 155 mil/AVAQ e impacto orçamentário de R\$ 12 a 18 milhões.

Foi solicitado para reforçar quais os parâmetros que modificaram os resultados da análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário quando comparado ao cálculo do demandante. O técnico pontuou que o principal parâmetro divergente foi a taxa de utilização da radioterapia e que foi bem superior no modelo do demandante, e houve uma taxa descontinuação no modelo do demandante que também impactou nos resultados. Foi questionado quão seguro a análise técnica, dado a diferença entre as análises. E o técnico disse que em relação a radioterapia, sim, mas em relação a descontinuidade era uma questão de metodologia. Discussão se estendeu para o entendimento do porque estava tão diferente os resultados da análise entre o que o demandante apresentou e o que foi realizado pelo NATS.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião

Ordinária, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram, por decisão unânime, com recomendação final favorável à incorporação ao SUS do pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 901/2024

Apreciação inicial do nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastático)

Título do tema: nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina Tecnologia: Nivolumabe

Indicação: tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastático)

Solicitação: incorporação

Demandante: Demanda interna

Apresentação: Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Foi apresentado a tecnologia nivolumabe para adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) mas como tratamento de segunda linha para os casos recidivados ou metastático, e foi identificado um único ensaio clínico (CheckMate 141), em que a eficácia foi de HR 0,68 [IC95% 0,54 a 0,86] para a sobrevida global, com alta certeza da evidência, HR 0,87 [IC95% 0,68 a 1,11] para sobrevida livre de progressão, com moderada certeza da evidência, e com RR 0,41 [IC95% 0,28 a 0,61] em relação ao eventos adversos, com alta certeza da evidência. Na avaliação econômica, o preço do medicamento em compras públicas é de R\$ 2.578,63 com preço do tratamento anual de 401.642,28 para os frascos com 4 ml e o frasco com 10 ml o preço unitário encontrado em compras públicas é de R\$ 6.436,60 com custo anual de R\$ 418.379,00. Foi utilizado um modelo de sobrevida particionado com horizonte temporal de 5 anos e com o

tamanho do efeito retirado do ensaio clínico, com desfecho de anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) que apresentou os resultados de RCEI de R\$ 1.117.615 por AVAQ, com análise de sensibilidade mostrando que o fator mais relevantes foi o próprio custo do medicamento. Análise do impacto orçamentário utilizou dados com estimativa epidemiológica, e market share de 50% e assim uma população elegível de 1209 pacientes no primeiro ano e de 1236 pacientes no quinto ano. Desta forma, o impacto orçamentário incremental para a população de status PD-L1, foi de R\$ 47.407.851 no primeiro ano e de R\$ 757.073.599 no acumulado de 5 anos com crescimento de market share de 10% e de R\$ 94.677.899 no primeiro ano e de R\$ 1.515.459.490 no acumulado de 5 anos no cenário com market share de 20% ao ano. Considerando todos a população, independente do status PD-L1, o impacto orçamentário sobe para aproximadamente 2,4x. os valores acima citados. As agências, NICE (Reino Unido), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e o PBAC (Austrália) recomendaram a incorporação, mas com negociação dos valores apresentados. Por fim, a técnica apresentou um resumo final dos dados apresentados.

O MHT identificou as substancias Atezolimumabe+Bevacizumabe, Ficlaturumabe, Buparlisibe, Zanzalintinibe e Palbociclibe. Todas em estudo de fase três. Toda não tem registro em nenhuma agência de vigilância (FDA, EMA ou ANVISA) e em nenhuma agência de avaliação de ATS.

Aberto para perguntas, a SAS questionou se o cenário estava considerando o cetuximabe e foi explicado que na evidência não tinha como isolar a eficácia sem o cetuximabe no grupo comparador e, portanto, a magnitude de efeito apresentada pode estar subestimada e então na avaliação do GRADE a certeza da evidência deveria ser rebaixada. Foi ponderado que a magnitude de sobrevida, mesmo considerando que é um tratamento paliativo, foi pequena de mais ou menos 2 meses.

Outro ponto sugerido foi que poderia ser discutido a classificação da magnitude do efeito da ESMA em próxima reunião do plenário para melhor discussão e ponderação dos temas oncológicos, principalmente do CA da cabeça e pescoço. Mas o NATS colocou que do ponto de vista técnico a ferramenta não era tão robusta, principalmente em relação ao limite superior da magnitude de efeito e o NATS do Oswaldo Cruz não recomenda o uso desta ferramenta, mas que sim, seria importante um debate sobre a ferramenta.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária/Extraordinária, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram, por decisão unânime, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina

Apreciação inicial dos regimes de tratamento com cetuximabe ou pembrolizumabe carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático.

Título do tema: Cetuximabe ou pembrolizumabe para o tratamento sistêmico de primeira linha para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático

Tecnologia: Cetuximabe ou pembrolizumabe

Indicação: tratamento sistêmico de primeira linha para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático

Solicitação: incorporação

Demandante: Demanda interna

Apresentação: Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Foi iniciada pela técnica do NATS do HAOC, que declarou não possuir conflito de interesse com a matéria, apresentou a epidemiologia da doença no Brasil com estimativa de 10.900 casos em homens e 4.200 em mulheres no triênio de 2023 a 2025, e descreveu que a doença tem desfecho em morte e na qualidade de vida, de forma significativa. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS foi apresentado contextualizando o cenário de incorporação do cetuximabe e do pembrolizumabe associado ou não a quimioterapia como alternativa ao tratamento da quimioterapia com metotrexato, decetaxel e platina, em pacientes identificados com o status PL-1 ou não. Os resultados foram apresentados mostrando que ambos mostraram eficácia na sobrevida global, mas o cetuximabe com tamanho de efeito com intervalo de confiança 95% limítrofe para não superioridade (HR 0,99) e o pembrolizumabe com maior tamanho de efeito, em monoterapia (HR 0,51 a 0,82), ou combinado a quimioterapia (HR 0,43 a 0,75) e na análise de sobrevida livre de progressão a magnitude de efeito foi similar em ambas as tecnologias. Na análise de segurança, ambas as tecnologias, mostraram perfil de segurança semelhante com a quimioterapia convencional quando associados a quimioterapia e o pembrolizumabe como monoterapia mostrou perfil de segurança superior a quimioterapia. Na comparação de subgrupos, não foi possível realizar metanálise em rede e desta forma foi apresentado evidência do ensaio clínico de comparação direta para o subgrupo com status PD-L1 específico, e o pembrolizumabe mostrou ser superior ao cetuximabe, seja em monoterapia ou associado a quimioterapia

Na avaliação econômica, inicialmente foi descrito a posologia como custo anual de cada tecnologia, sendo cetuximabe + quimioterapia R\$ 43.126,68, pembrolizumabe monoterapia R\$ R\$ 272.728,62 e pembrolizumabe + quimioterapia R\$ 287.676,24. Para análise econômica, foi realizado uma modelagem com sobrevida particionada, horizonte temporal de 5 anos, e com desfecho de anos de vida ajustadas pela qualidade (AVAQ). Os resultados mostrarão uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI), sendo que o cetuximabe+quimioterapia foi de R\$ 2.162.391 AVAQ, pembrolizumabe monoterapia foi de R\$ 2.545.679 AVAQ e o pembrolizumabe + quimioterapia foi de R\$ 1.852.042 AVAQ. Na análise de sensibilidade, o tamanho do efeito e o custo das tecnologias foram as variáveis que mais impactaram na análise de custo-utilidade. Não foram realizadas análises econômicas para os subgrupos.

Na análise de impacto mostraram, o número de pacientes estimado é de 5.860 no primeiro ano e de 5988 no 5º ano. Na análise de impacto orçamentário foram apresentados 5 cenários. Cenário 1, cetuximabe +

quimioterapia, com market-share de 10% ao ano, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 99.778.291 no primeiro ano e de R\$ 1.571.172.517 no acumulado de 5 anos. Cenário 2, pembrolizumabe monoterapia, com market-share de 10% ao ano, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 157.940.359 no primeiro ano e de R\$ 2.443.663.074 no acumulado de 5 anos.

Cenário 3, pembrolizumabe + quimioterapia, com market-share de 10% ao ano, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 159.815.518 no primeiro ano e de R\$ 2.536.703.338 no acumulado de 5 anos.

Cenário 4, pembrolizumabe monoterapia e/ou associado quimioterapia, com market-share de 5% ao ano, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 158.877.938 no primeiro ano e de R\$ 2.490.183.206 no acumulado de 5 anos.

Cenário 5, cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia, com market-share de 5% ao ano, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 208.767.084 no primeiro ano e de R\$ 3.275.769.465 no acumulado de 5 anos.

Mais 3 cenários foram projetados, para população com status de PD-L1, para o cenário 6 com uso do pembrolizumabe monoterapia, cenário 7 com uso de pembrolizumabe + quimioterapia e cenário 8 com pembrolizumabe monoterapia e/ou associado quimioterapia, com impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 1,15 bilhões a 1,2 bilhões.

As agências do Reino Unido e da Austrália recomendaram a incorporação do cetuximabe.

As agências do Reino Unido, da Escócia, do Canadá e da Argentina recomendaram a incorporação do pembrolizumabe. E por fim a técnica resumiu os resultados e se colocou a disposição para perguntas.

O monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) foi apresentado pela técnica do DGITS que iniciou declarando que não tinha conflito de interesse com a matéria, apresentou as fontes de busca que identificaram quatro tecnologias, durvalumabe, penpulimabe, ipilumabe e tislelizumabe, sendo que as três primeiras estão em fase 3 de estudo que incluiu o Brasil na pesquisa, e a quarta tecnologia está em fase 3 de estudo. Nenhuma tecnologia tem registro na FDA, EMA ou na ANVISA e não há avaliações econômicas em agências de ATS.

Na sequência foi aberto para a representante da sociedade, para perspectiva do paciente, para fazer seu relato e experiência com a doença e a tecnologia. A representante se identificou, como filha de uma paciente com diagnóstico de CA de cabeça e pescoço no início do ano de 2023 e após discussão das possibilidades de tratamento com o médico, iniciaram a radioterapia e a quimioterapia que relata ter se beneficiado muito com o tratamento e que no momento está em fisioterapia, pois a cirurgia foi bastante agressiva e relatou que recebeu o medicamento via plano de saúde. Foi questionado em relação ao diagnóstico metastático e em relação aos eventos adversos e a representante disse que houve uma cirurgia de esvaziamento da região, e, não houve praticamente nenhum evento adverso.

Foi aberto para perguntas ao Plenário, e como não houve nenhuma questão para a representante da sociedade, ela foi liberada da reunião e questões para a técnica foi iniciada.

A primeira solicitação para a técnica, foi para que fosse exposto os resultados de eficácia pontual, absolutos, em relação a sobrevida global do estudo primário. A técnica mostrou que a sobrevida mediana global variou de 6,6 meses a 13 meses em cada braço dos estudos.

Foi feita uma observação da discussão realizada com especialista em reunião, que o cetuximabe faz parte de protocolos de tratamento em todo o mundo, e que não entendia o porquê ele não estava incorporado. Além disso, na perspectiva do especialista, nos grandes centros o cetuximabe é muito utilizado, mas a busca não identificou uso com frequência alta no SUS. Além disso, foi discutido que devido a maior magnitude do pembrolizumabe, mesmo com preço maior comparado ao cetuximabe ele era mais eficiente em relação a RCEI.

Na sequência foi discutido que o valor do cetuximabe ainda é muito alto, dado o tempo da tecnologia no mercado, e que a incorporação do cetuximabe, mesmo que em um cenário pouco diferente, pois já foi discutido e não foi incorporado em 2015. Outro ponto importante, foi que outras análises do pembrolizumabe, em cenários diferentes, mostram uma magnitude significativa, mas que sempre a incorporação tem se deparado com os custos elevados e então foi provocado que uma proposta da indústria fosse colocada em relação a melhor preço da tecnologia. Pois os valores do impacto orçamentário na casa de bilhões tornam a incorporação não sustentável ao SUS. E dado este cenário, talvez fosse importante uma análise do cenário global de incorporação para que o volume tenha força na negociação do preço para incorporação no SUS, por outro lado, estimativas chegaram em valores com descontos a ordem de 90% no preço atual e mesmo os países ricos, fizeram negociações sigilosas para que pudessem ser incorporados ao sistema público e que o regramento de exposição do preço, no Brasil, descontos agressivos se tornam difíceis de serem feitos. E no momento não há biosimilares destas tecnologias.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária/Extraordinária, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram, por decisão unânime, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do cetuximabe associado à quimioterapia, do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cecilia de Sá Campello Faveret	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS

Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Karen Emanuella Fernandes Bezerra	SESAI/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS