

## Ata da 126ª Reunião Ordinária da Conitec

### Comitê de Medicamentos

#### 1º de fevereiro de 2024

##### **Membros do Plenário**

**Presentes:** ANS, ANVISA, CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES/MS, SAPS/MS, SE/MS SECTICS/MS, SESAI/MS, SGTES/MS e SVSA/MS

**Ausentes:** AMB e CFM

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido.

Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

#### **Apreciação inicial da 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:** Tratamento de indivíduos com doença de Parkinson e demência

**Solicitação:** Ampliação de uso

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS)

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

**ATA:** O tópico se iniciou com breve contextualização sobre a Doença de Parkinson (DP) com demência associada e as necessidades médicas não atendidas no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Posteriormente, o representante do NATS-HAOC apresentou a pergunta estruturada que norteou a busca por evidências e informou que apenas um estudo atendeu aos critérios de seleção estabelecidos. Nele, a rivastigmina foi superior ao placebo para os desfechos avaliados, incluindo escore do Mini-exame do Estado Mental (Mini-Mental) e melhora clínica, com qualidade de evidência baixa. Quanto aos eventos adversos graves, não houve diferença entre as tecnologia em avaliação e placebo, mas foi verificada maior frequência de eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos no primeiro grupo. Para desfechos de segurança, a qualidade da evidência foi moderada. No que diz respeito às evidências econômicas, foi desenvolvida uma árvore de decisão em um horizonte temporal de 48 meses para cada uma das três apresentações de rivastigmina disponíveis. Para cápsulas e adesivos transdérmicos, a rivastigmina associada a cuidado padrão foi custo-efetiva em comparação com cuidado padrão isolado para anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Para solução oral, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de cerca de R\$ 100.000,00/AVAQ ganho, não sendo custo-efetivo. Para o desfecho de melhora clínica, os valores de RCEI variaram de cerca de R\$ 8.500,00 a 33.500,00 por paciente que

apresentasse melhora clínica. Na análise de impacto orçamentário (AIO), foram feitas duas estimativas de população elegível, a partir de demanda aferida e demanda epidemiológica. Para o cenário de demanda aferida, com market share variando de 50% a 70%: (i) considerando-se a apresentação em cápsulas, o impacto orçamentário (IO) foi de cerca de R\$ 14,8 milhões no primeiro ano, chegando a cerca de R\$ 24,5 milhões no quinto ano; (ii) considerando-se a apresentação em adesivo transdérmico, o IO foi de aproximadamente R\$ 24 milhões no primeiro ano e de R\$ 39 milhões no quinto ano; (iii) em um cenário misto, em que 44% da população elegível utilizaria cápsulas e 56% utilizaria o adesivo transdérmico, o IO foi de cerca de R\$ 29 milhões a R\$ 33 milhões no primeiro e no quinto anos, respectivamente. Em cenário alternativo, em que foram excluídos 50% dos pacientes por já utilizarem rivastigmina para doença de Alzheimer (DA), o IO chegou aproximadamente R\$ 12 e R\$ 20 milhões no quinto ano para as apresentações em cápsula e adesivo transdérmico, respectivamente. Na busca às principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), não foram identificadas avaliações ou pareceres a respeito da rivastigmina para a população em questão. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) somente cita o uso de rivastigmina para pacientes com DP e demência. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou qual foi a fonte dos custos considerada para o cálculo da análise de custo-efetividade e da AIO, para a qual foi respondido que se utilizou dados do Banco de Preços em Saúde (BPS). Comentou também que existe grande competitividade no mercado quando se considera a apresentação em cápsulas e que, portanto, os preços provavelmente seriam mais baixos. Representante da SECTICS informou que naquele momento não haveria apresentação da Perspectiva do Paciente, uma vez que não foram identificados pacientes que atendessem aos critérios para esta demanda. Acrescentou que não foram identificadas tecnologias no horizonte tecnológico para a população proposta. Neurologista convidado destacou a importância de se ter um medicamento incorporado para a indicação proposta, dado que um percentual importante dos pacientes desenvolve a doença e os anticolinesterásicos melhoram a qualidade de vida. O especialista estimou que cerca de 50% dos pacientes já estejam em uso de rivastigmina por apresentarem DA. Ressaltou que efeitos colaterais são observados em 10% a 12% dos pacientes que utilizam rivastigmina por via oral, mas que eles diminuem consideravelmente na forma de adesivo transdérmico. Adicionou ainda que no estado de Santa Catarina, praticamente só se utiliza a última apresentação para os pacientes com DA. Por fim, comentou que o déficit colinérgico é maior na DP quando comparado à DA e que, por isso, a eficácia inicialmente é superior nos pacientes com DP. Representante da SECTICS questionou como é a adesão à rivastigmina, considerando as diferentes apresentações disponíveis. O especialista esclareceu que para pacientes em uso do medicamento por via oral apresentam mais efeitos colaterais que podem levar à sua descontinuação. Acrescentou ainda que para esta via de administração atinge-se a dose eficaz de quatro a seis meses após o início do tratamento e que até que isso ocorra, é possível que o tratamento já tenha sido descontinuado. Quando se utiliza o adesivo, já se inicia em uma dose clinicamente eficaz e é possível saber mais precocemente a resposta ao tratamento. Por esse motivo, tem se preferido esta apresentação. Ressaltou, entretanto, que a incorporação da rivastigmina, independentemente da apresentação, seria muito importante para pacientes com DP e demência. Representante do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) solicitou ao especialista que

esclarecesse a significância da melhora reportada no estudo na prática. O especialista comentou que as manifestações iniciais da demência na DP incluem alucinações visuais e disfunções executivas que resultam em maior dificuldade de organização do pensamento, sendo muitas vezes revertido com o tratamento. A melhora pode ser observada por meio de avaliações objetivas ou subjetivas, de acordo com impressões do profissional de saúde, dos familiares e, por vezes, do paciente. Ressaltou ainda que a melhora é mantida por um período de dois a três anos, mas se deve considerar que a expectativa de vida deste paciente é de três a cinco anos após o início da demência, e que há uma melhora importante da qualidade de vida. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) comentou que as agências de ATS não apresentaram parecer a respeito do uso de rivastigmina para este grupo de pacientes. Assim, questionou o especialista se a rivastigmina se constituía na primeira linha de tratamento nesta situação. O especialista confirmou a informação e complementou que diferentes sociedades médicas recomendam a rivastigmina para este uso. Representante da SAES questionou ao especialista sobre a plausibilidade dos cenários considerados na AIO, se a tendência seria ter o cenário em que as apresentações orais e transdérmicas estariam disponíveis ou somente a última. O especialista disse acreditar que provavelmente seria utilizada somente a transdérmica. Comentou que dois problemas relacionados ao uso do adesivo seria alergia, sendo necessário uso oral; e para outras demências, a sua retirada. Esclareceu ainda que para os pacientes com DP há vigilância ativa contra demência, sendo o tratamento geralmente mais precoce, diferentemente do que ocorre com outras demências. Assim, a retirada do adesivo pelo paciente é rara. Representante suplente da SECTICS complementou que as agências de ATS não avaliaram a rivastigmina, provavelmente por ser um medicamento mais antigo, mas que o guideline do NICE recomenda seu uso e reconhece que existem outras opções terapêuticas, porém de uso off label, semelhante ao que ocorre no Brasil. Posteriormente, questionou ao especialista se na evolução da doença seria necessária utilização de espessantes para pacientes com dificuldade de deglutição. Ele esclareceu que o paciente com demência que geralmente necessita de solução oral geralmente está acamado e tem dificuldade de deglutição, sendo a apresentação transdérmica a ideal. Adicionalmente, apresenta a vantagem de não haver competição com a levodopa em termos de absorção gástrica e há menor risco de retirada do adesivo, uma vez que o indivíduo é acamado. Complementou que a solução oral pode ser administrada sem problemas por sonda ou gastrostomia. Representante do CNS reforçou as colocações feitas pelo especialista a respeito das vantagens do adesivo transdérmico. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) comentou que existem cerca de seis formulações genéricas da rivastigmina em cápsula e que o custo do adesivo transdérmico é mais elevado. Posteriormente, questionou ao especialista se seria possível utilizar o adesivo para pacientes com necessidades específicas, como em casos mais graves de demência; ou, considerando a necessidade de maior tempo para se atingir a concentração sérica da rivastigmina oral para produção de benefícios clínicos, se seria viável iniciar o tratamento com o adesivo e transicionar para a apresentação oral. O especialista esclareceu que, na prática, familiares geralmente não expressam preferência por uma apresentação ou outra. Do ponto de vista clínico, é necessário atingir a dose de 10 cm<sup>2</sup> para o adesivo e de 12 mg para a apresentação oral, sendo que os efeitos passam a ser observados a partir de 5 cm<sup>2</sup> e 6 mg, respectivamente. O tratamento com adesivo transdérmico já

se inicia com uma dose clinicamente eficaz, de 5 cm<sup>2</sup>, sendo aumentada para 10 cm<sup>2</sup> após dois meses sendo esta dose mantida se tolerada pelo indivíduo. Para as formulações orais, as aumenta-se 1,5 mg a cada um ou dois meses em pacientes em uso de múltiplas medicações. Assim, para se atingir a dose clinicamente eficaz, leva-se cerca de 4 a 6 meses e, geralmente, são observados efeitos colaterais, sendo necessário utilizar o adesivo transdérmico. Refere que este é um dos motivos pelos quais não se tem iniciado o tratamento com apresentação oral, uma vez que pode se perder um tempo considerável de um paciente com uma sobrevida limitada. Representante da ANVISA agradeceu os esclarecimentos e questionou se eventos adversos relativos à rivastigmina também são observados na apresentação transdérmica. O especialista esclareceu que sim, mas numa frequência mais baixa, complementando que os eventos adversos observados com a dose de 6 mg na forma oral ocorrem na dose de 15 cm<sup>2</sup> (não disponível no SUS). Sem mais perguntas ao especialista, a representante da SECTICS agradeceu os esclarecimentos e abriu a discussão para os membros do Comitê após a saída do especialista. Representante do CONASS comentou que a rivastigmina é um medicamento eficaz, mas que a qualidade da evidência é baixa devido ao risco de viés do estudo e outras considerações, resultando em inseguranças para tomada de decisão. Solicitou ao representante do NATS-HAOC que comentasse a respeito dos resultados e da avaliação da qualidade da evidência. Este comentou que as evidências falam a favor da rivastigmina, que é um medicamento antigo, já utilizado para outras indicações e recomendado em diretrizes clínicas. O representante do CONASS concordou com as colocações, mas reforçou que gostaria de mais esclarecimentos no que diz respeito à qualidade da evidência e o risco de viés do estudo. Representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) complementou que a rivastigmina é um medicamento antigo que já tem sido utilizado para outras indicações e se tem verificado um movimento contrário pelas agências, pela sua retirada, apesar de suas evidências de eficácia. Finalizou questionando se houve alguma análise considerando a diferença clínica minimamente relevante. Representante do NATS-HAOC esclareceu que o fato da rivastigmina ser um medicamento antigo também impacta no relato dos estudos e que, por não apresentar todas as informações recomendadas, houve redução da qualidade da evidência por risco de viés, como recomendado pela própria ferramenta. No que diz à precisão, houve rebaixamento pela significância clínica, considerando-se os resultados reportados. Reforçou ainda que a qualidade da evidência é importante para tomada de decisão, mas que ter baixa qualidade não significa que a tecnologia não possa ser priorizada, mas que precisa de monitoramento de eficácia e segurança a longo prazo. Representante da SECTICS solicitou mais esclarecimentos sobre a diferença clínica minimamente relevante, para o qual a representante do HAOC relatou os resultados dos estudos e informou que não foi identificado um estudo adicional que avaliou esta informação. Representante dos NATS comentou que seria importante apresentar não somente o valor de p, mas também o intervalo de confiança para se compreender a o tamanho do efeito e talvez a relevância clínica. Posteriormente, questionou sobre valores de intervalo de confiança, não reportados no estudo, e se para cada ferramenta utilizada existe significância clínica minimamente relevante. Para o último, a representante do HAOC informou que uma diferença de 1,0 já seria considerado clinicamente relevante, independentemente da ferramenta. Representante do CONASS comentou que é necessário atentar para situações em que todos se beneficiam ou em que há alta variabilidade de efeito,

como ocorre com muitos tratamentos. No caso da rivastigmina, o alto desvio padrão se dá pelos que melhoram muito e não pelos que pioram, já que o medicamento não chega a piorar o problema. O que é possível inferir a partir dos dados apresentados está de acordo com o que foi comentado com o especialista, sobre o número necessário para tratar (NNT) para a DA ser alto, mas o déficit colinérgico na demência associada à DP é maior e o NNT seria menor. O representante do CONASS comentou que os dados apresentados, somados à fala do especialista resolveram a questão do tamanho de efeito e acrescentou que GRADE é uma ferramenta, mas a avaliação é do Comitê. Ponderou que, para a tomada de decisão, existem duas possibilidades: que os NATS tenham autonomia para manter o julgamento obtido a partir do GRADE, mesmo considerando o nível de evidência bom ou que nas atas conste a conclusão do Comitê baseada na síntese de evidências apresentada, devendo ficar claro que a aprovação não ocorreu com base em baixo nível de evidências, mas que houve uma triangulação de evidências suficiente para julgar os benefícios clínicos do tratamento. Representantes da SECTICS e do CONASS concordaram com as sugestões. A primeira entendeu que a rivastigmina proporciona benefícios clínicos para pacientes com demência associada à DP e questionou se haveria sentido restringir o tipo de apresentação, considerando-se as evidências econômicas apresentadas e os aspectos clínicos citados pelo especialista. Representante do CNS questionou se existem dados de utilização da solução oral de rivastigmina, uma vez que acredita que sua utilização seja menor. Acrescentou que em consulta rápida em ferramenta de busca, encontrou um produto genérico da rivastigmina transdérmica, o que poderia resultar em menor preço de compra. Apesar disso, gostaria de confirmar com o parecerista se existem genéricos do adesivo. Representante do NATS-HAOC informou que, em consulta ao BPS, o volume de compras da solução é inferior quando comparado ao de cápsulas e adesivos. De acordo com dados internos do Ministério da Saúde, em 2020 foram aprovadas cerca de 7 milhões de unidades posológicas para o adesivo e de 2,8 milhões para a cápsula. Em 2023, foram aprovadas 4 milhões e 3 milhões de unidades posológicas para as respectivas apresentações. Representante do CONASS sugeriu que fossem consideradas as apresentações já disponíveis para DA e que o PCDT trouxesse as diretrizes de utilização de cada uma delas. Representantes da SECTICS e da SAES concordaram e o último complementou que na Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) constam as quatro apresentações da cápsula, duas do adesivo e solução oral, e que o modo como estão pactuadas provavelmente favorecerá o uso da cápsula e do adesivo. Com base no exposto, os representantes do Comitê concordaram em encaminhar a matéria como favorável para consulta pública. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesse com o tema.

**Recomendação preliminar:** Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 01 de fevereiro de 2024, recomendaram que a matéria fosse encaminhada favoravelmente à consulta pública. Foram levados em consideração os benefícios clínicos promovidos pela rivastigmina, demonstrado em estudo clínico e corroborado por especialista, as explicações a respeito da condição clínica, particularidades e necessidades médicas não atendidas dos pacientes. Apesar da qualidade baixa da evidência quando avaliada pela ferramenta GRADE, as justificativas para downgrade não foram suficientes para reduzir a confiança nos resultados reportados.

**Apresentação das contribuições de consulta pública de hidroxiureia 100mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade.**

**Título do tema:** Hidroxiureia 100 e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 9 meses de idade

**Tecnologia:** Hidroxiureia 100 e 1000 mg.

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade, sendo solicitada a análise de subgrupo em que foram indivíduos com 9 meses a 12 anos de idade.

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme com idade  $\geq 2$  anos.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e Masters Speciality Pharma Ltda.

**Apresentação:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**Apresentação das contribuições de consulta pública de hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta+grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações;**

**Título do tema:** Hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.

**Tecnologia:** Hidroxiureia

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS).

**Apresentação:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), 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. Além disso, foi enfatizado que essas demandas inicialmente surgiram no contexto da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença falciforme (DF), mas foram ampliadas para abranger demandas externas relacionadas ao mesmo tema. A seguir, foi realizada apresentação pelo fabricante e com

suporte técnico da especialista em hematologista que apresentou os dados sobre doença falciforme e os benefícios da hidroxiureia como a melhora da qualidade de vida, diminuição de evasão escolar. Na sequência passou a comparar a hidroxiureia convencional com a hidroxiureia de 1000mg e a sua melhora no ajuste de dose. Encerrando a fala a representante da empresa apresentou uma proposta para oferecer um desconto de 10% em relação ao PMVG 18% da apresentação de 1000 miligramas, conforme utilizado no caso base da demanda submetida ao CONITEC assim considerando este desconto, haveria conforme modelo feito pelo fabricante, uma redução do impacto orçamentário acumulado em 5 anos de 71 para 37 milhões de reais. O que representa uma redução de aproximadamente 50%. Na sequência a representante do Departamento de Gestão e incorporação de tecnologias em saúde-DGITIS apresentou o retorno da consulta pública de experiência e opinião. A consulta pública recebeu 12 contribuições, sendo que a maior parte delas foi de profissionais de saúde, então todos os participantes foram favoráveis à incorporação da tecnologia, destas 8 respondentes afirmaram ter experiência com a tecnologia em avaliação. Em resumo, as opiniões foram favoráveis à incorporação da tecnologia, ressaltaram basicamente ao efeito modificador da doença. Em geral, as respostas enfatizaram o impacto positivo da incorporação da nova apresentação de hidroxiureia para os pacientes com DF, principalmente com relação à adesão terapêutica. Ainda, uma das contribuições reforçou que os achados teóricos estão alinhados com a prática clínica. Em um dos anexos, foi conduzido uma revisão sistemática para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de HU comprimidos em crianças com idade  $\geq 2$  anos. Os estudos incluídos demonstraram haver bioequivalência entre hidroxiureia cápsula e comprimido, além de evidenciarem que os comprimidos eram eficazes e seguro. No anexo encaminhado na contribuição foi conduzido uma nova avaliação econômica com um modelo de Markov. O resultado desta análise demonstrou a alta custo-efetividade de Siklos® (hidroxiureia) quando comparado a hidroxiureia em cápsulas, atualmente disponível no SUS, com uma RCEI de aproximadamente R\$ 6.500 por QALY ganho. Em se tratando do tema de impacto orçamentário, os contribuintes acreditam que a incorporação de hidroxiureia com diferentes dosagens pode reduzir custos hospitalares e transfusionais. Ainda, alguns contribuintes destacaram a dificuldade de acesso pela população a essa tecnologia devido ao custo da tecnologia, enfatizando o impacto positivo que esta incorporação pode causar. Adicionalmente, um das contribuições refizeram o impacto orçamentário, com uma participação de mercado que apresenta uma rápida adoção da tecnologia, de 30% no primeiro ano após a incorporação, com um crescimento gradual do mercado ao longo do período de 5 anos (chegando a 50%). Nesta análise, estimou-se um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 71 milhões acumulados em 5 anos, variando entre R\$ 35 e R\$ 137 milhões. Ainda, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH considerou a avaliação conduzida adequada, porém destacou que os custos indiretos também podem ser impactados com a incorporação da tecnologia. Assim em resumo foram recebidas 53 contribuições, sendo 41 no formulário de contribuição técnico-científicas, e todas favoráveis à recomendação preliminar da CONITEC, de incorporação no SUS de comprimido de hidroxiureia de 100 mg para o tratamento de pacientes com DF a partir de 9 meses de idade com o condicionante de até 25 kg de peso corporal. em geral, as recomendações destacaram a importância desta apresentação, principalmente com relação a melhora na qualidade de vida e na adesão terapêutica para

pacientes com DF. Após a apresentação a diretora do Dgitis novamente explicou que eram 2 demandas e todas com relação ao uso ou ampliação da hidroxiureia dando encaminhamento para a apresentação do outro item da pauta. Dando sequência os profissionais do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - HAOC e do Dgitis apresentaram também os resultados da consulta pública nº 59/2023 que ficou vigente no período entre 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 18 contribuições, no qual, 11 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 7 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 11 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, todas expressaram estar de acordo com a recomendação preliminar da Conitec. Todas as contribuições foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec, defendendo a incorporação da hidroxiureia 500 mg para pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações. Os participantes destacaram em suas contribuições a importância do uso precoce desta tecnologia na sobrevida do paciente com doença falciforme, além dos benefícios em termos de qualidade de vida. Ainda nesta pergunta, os contribuintes destacam que a hidroxiureia é considerada como um fármaco modificador da história natural da doença, principalmente ao considerar que esta população está desassistida pelo sistema público, e destacam a importância da adesão terapêutica. Adicionalmente a Associação Brasileira De Hematologia, Hemoterapia E Terapia Celular - ABHH recomendou considerar a inclusão de pacientes com doença falciforme Sbeta+ grave entre 9 e 24 meses de idade. Sobre as evidências em geral as respostas enfatizaram que na literatura há evidências comprovando a eficácia e segurança da tecnologia avaliada. Sobre a avaliação econômica muitos contribuintes destacaram a importância do uso de HU para a redução das crises vasooclusivas, da necessidade transfusional e conseqüentemente as idas ao hospital, otimizando o processo de alocação de recursos de forma mais eficiente no sistema público. Ainda, algumas contribuições enfatizaram, o impacto da tecnologia na perspectiva do paciente/sociedade e sobre o impacto orçamentário os contribuintes destacaram que a incorporação da tecnologia pode impactar na redução das idas aos serviços de saúde e dos internamentos. Os participantes pontuaram a importância de ampliar e facilitar o acesso dos pacientes a esse medicamento, comentando sobre a distribuição desta tecnologia. Além disso, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH considerou a avaliação conduzida adequada, porém destacou que os custos indiretos também podem ser impactados com a incorporação da tecnologia. Assim o grupo terminou a fala com a consideração que foram recebidas 18 contribuições, sendo 11 no formulário de contribuição técnico-científicas e todas favoráveis à incorporação de HU para o tratamento de DF (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, no SUS. Os contribuintes destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos de ganhos em sobrevida global, qualidade de vida e adesão terapêutica para essa faixa etária entre 9-24 meses de idade. Além disso, a ABHH destacou que crianças com DF Sbeta+ graves também se comportam clinicamente como SBeta0, enfatizando a importância da inclusão destes pacientes com doença falciforme. Para isto, foi feito o impacto orçamentário, incluindo os genótipos SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+graves. Neste novo cenário a incorporação de hidroxiureia de 100 mg, geraria um incremento de R\$ 197 mil em vez de 188 mil (resultando num aumento de 4,8%). Após a apresentação a diretora do Dgitis novamente



explanou que eram 2 demandas e todas com relação ao uso ou ampliação da hidroxiureia. Questionou-se se a evidência era similar aos estudos. A diretora do Dgitis levanta a dúvida sobre a demanda da apresentação de 100 mg para até 25 quilos, alegando que poderia resultar em dificuldade de implementação. Assim a especialista opinou que crianças acima de 25 quilos poderiam se beneficiar de outras apresentações como a de 500mg. A representante do Conselho Nacional de Saúde-CNS opinou que a restrição de dose poderia influenciar na disponibilidade, assim como a questão de genotipagem ser restrita a um grupo em específico. Finda explicação da especialista em hematologia, foi aberta a deliberação. Na discussão o representante da agência nacional de vigilância sanitária-ANVISA também levantou a dificuldade de estabelecer parâmetros de idade ou peso para a implementação. Assim seguiu-se pela deliberação.

**Recomendação:** Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 126ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da hidroxiureia 500 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações. Foi assinado o registro de deliberação nº00 /2024.

**Recomendação:** Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 126ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade e não incorporar a hidroxiureia de 1000mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade. Foi assinado o registro de deliberação nº00 /2024.

### **Apresentação das contribuições de consulta pública de alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina. Título do**

**Tema:** Alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.

**Tecnologia:** Alfaepoetina (rHuePO, eritropoietina humana recombinante).

**Indicação:** Adultos com doença falciforme, com comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da alfaepoetina (rHuePO, eritropoietina humana recombinante) para adultos com doença falciforme, com comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia. Discutiu-se a necessidade de estabelecer, no contexto da atualização do PCDT, critérios objetivos de declínio da função renal, queda de hemoglobina e níveis

de eritropoetina endógena para compor critérios de uso do medicamento. Sugeriu-se o uso de critérios relativos, como queda de 25% ou mais na TFGe em relação ao valor basal. Ademais, frente às incertezas quanto às evidências de benefício, especialmente no longo prazo, recomendou-se que sejam definidos no PCDT da DF, além dos critérios para uso, critérios de interrupção do tratamento na ausência de benefício clínico.

**Consulta Pública (CP) nº 56/2023:** disponibilizada no período de 26/12/2023 a 15/01/2024.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 56/2023:** realizada por colaboradora da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Hospital Alemão Oswaldo Cruz – UATS/HAOC e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** Inicialmente, a técnica do DGITS apresentou que foram recebidas oito contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião, todas favoráveis à incorporação da tecnologia. Destas, seis afirmaram ter experiência com a alfaepoetina, sendo quatro profissionais de saúde e dois cuidadores ou responsáveis. Quanto à opinião sobre a incorporação da tecnologia, argumentou-se, principalmente, sobre eficácia, redução de transfusões sanguíneas, melhora da qualidade de vida e ampliação da oferta de opções terapêuticas no SUS. Sobre a experiência com a alfaepoetina, abordou-se, como resultados positivos e facilidades, eficácia e redução de transfusões. E, como resultados negativos e dificuldades, dificuldade de acesso e o fato de não ter ocorrido efeitos negativos. Em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes mencionaram hidroxiureia, transfusões sanguíneas, crizanlizumabe, ácido fólico, benzilpenicilina benzatina, fenoximetilpenicilina potássica, glutamina, sangria e transplante de medula óssea. Citou-se, como resultados positivos, a eficácia no controle das crises e redução de transfusões. E, como resultados negativos, eventos adversos e ausência de resposta. Quanto à única contribuição técnico-científica recebida, favorável à incorporação e proveniente da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), afirmou-se que a incorporação da alfaepoetina irá impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes, ao possibilitar a redução das transfusões, levando também à redução de custos associados às complicações. Nesse sentido, a ABHH endossou as evidências apresentadas no dossiê e julgou como adequados a avaliação realizada, os parâmetros escolhidos e os comparativos. Adicionalmente, a colaboradora da UATS/HAOC apresentou contribuições dos especialistas do grupo elaborador do PCDT em questão, que esclareceram critérios objetivos para uso da alfaepoetina, interrupção e dose preconizada, no âmbito do tratamento no SUS a ser preconizado pelo PCDT. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec deliberou mantendo seu entendimento tido na recomendação inicial sobre o pleito.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 871/2024.

**Apreciação inicial de derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.**

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

**Tecnologia:** derisomaltose férrica (Monofer®)

**Indicações:** Tratamento em segunda linha de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro de uso oral.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Pfizer Brasil Ltda.

**Apresentação:** Pareceristas do NATS do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

**ATA:** A reunião foi iniciada com a apresentação do contexto da demanda, onde foram identificados o demandante, a tecnologia em avaliação e sua indicação de uso, detalhamento sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da anemia por deficiência de ferro, pergunta de pesquisa, evidências clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e evidências econômicas. A evidência clínica sobre os efeitos do derisomaltose férrica em segunda linha em indivíduos adultos com anemia por deficiência de ferro foi oriunda, de 7 ensaios clínicos randomizados (ECR) que evidenciam não existir diferenças nos perfis de eficácia e segurança comparada diretamente ao sacarato de hidróxido férrico IV ou à carboximaltose férrica. Os estudos mostraram que a incidência do evento adverso específico de hipofosfatemia também é similar entre derisomaltose férrica *versus* sacarato de hidróxido férrico IV. Entretanto, uma maior incidência de hipofosfatemia foi associada ao uso de carboximaltose férrica comparado à derisomaltose. Considerando algumas inconsistências no reporte de dados dos ECR, imprecisão de alguns resultados e potencial evidência indireta pela origem dos estudos, a certeza da evidência foi categorizada como de muito baixa a moderada confiança. Foi realizada uma análise de custo-efetividade, por meio de uma árvore de decisão. Os resultados indicaram uma redução de custo no valor de R\$ 295,64 da derisomaltose férrica na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento ao custo total de R\$ 157,56 versus o sacarato de hidróxido de ferro. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise de custo-minimização, onde foi demonstrado que o custo incremental da derisomaltose férrica foi menor na comparação com a carboximaltose férrica (-R\$ 8 reais) e maior na comparação com sacarato de óxido férrico (R\$ 233 reais). Na análise de impacto orçamentário realizada pelos pareceristas foi reportado um impacto econômico positivo que gerou em torno de 2 milhões de reais por ano. Resultados maiores foram observados considerando um segundo cenário com um número maior de pacientes elegíveis. Após a apresentação a especialista respondeu perguntas do comitê sobre a experiência com a derisomaltose e carboximaltose que confirmou serem tecnologias similares. A derisomaltose causaria menos hipofosfatemia e recuperação mais rápida do cansaço causado pela anemia, porém na prática clínica isso não ficou evidente. De positivo seria a competição de ter as duas disponíveis para aquisição. Após o representante da SAES comentou que a avaliação precisa ser estendida para o PCDT da anemia de pacientes renais crônicos. O representante da ANS destacou o fato de serem moléculas de equivalência

semelhante e custos diferentes. Após o intervalo do almoço houve a perspectiva do paciente. Durante seu relato, a representante, que tem anemia por insuficiência de ferro desde a infância, relatou sobre os benefícios do uso de derisomaltose férrica e o impacto do medicamento na sua qualidade de vida, no controle dos sintomas e na melhora das taxas dos seus exames de ferro e ferritina. Além disso, pontuou que não percebeu nenhum evento adverso com o uso da derisomaltose férrica. Após a apresentação a diretora da SCTIE abriu para a discussão lembrando que a carboximaltose e a derisomaltose tem perfil de eficácia e eventos adversos semelhantes e uma proposta de desconto que favorece a tecnologia em avaliação. Os membros do Comitê entenderam que dadas as evidências apresentadas e a economia proposta pela incorporação da tecnologia são favoráveis a recomendação preliminar favorável à incorporação. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação preliminar:** os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS, de derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. Para essa recomendação, os membros do Comitê concordaram que as evidências científicas demonstram similaridade de eficácia e segurança em relação aos comparadores disponíveis no SUS, além de vantagem econômica da tecnologia em termos de competitividade de mercado, comparada à carboximaltose férrica.

**Apresentação das contribuições de consulta pública de ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.**

**Título do tema:** Ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna

**Tecnologia:** Ravulizumabe

**Indicação:** Tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Alexion (Astra Zeneca)

**Apresentação:** A apresentação foi feita por representante técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGTIS) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foi iniciado pela apresentação da empresa, que foi feita pelo médico Dr. Marco Salvino em conjunto ao gerente de acesso da empresa Astra Zeneca André Shoshima. Iniciou falando sobre a aquisição da empresa Alexion pela Astra Zeneca, e passou a palavra para o médico que iniciou com uma breve definição da doença, apresentando dados que é uma doença rara genética adquirida e com uma prevalência de 1:1.000.000 de indivíduos, e apresentou as características clínicas da doença, enfatizando que é uma doença com a maior trombofilia da medicina com impacto na sobrevida da doença. Na sequência apresentou historicamente o

desenvolvimento do Ravulizumabe, e que os estudos foram focados em estudos de não inferioridade, mas com a melhoria da posologia em comparação com o eculizumabe, caindo de 26 aplicações para 7 aplicações por ano, além de melhor controle das hemólises de escape. Na sequência foi apresentado pelo gerente médico a análise econômica, com o objetivo de justificar e sanar as dúvidas do modelo econômico e portanto foi reconsiderado ajuste de dose, esquema de tratamento, e o preço ofertado justificando o preço com o uso das doses doadas mostrando que se fosse utilizado o valor do contrato vigente isso poderia enviesar a análise econômica a favor do ravulizumabe e que um novo ajuste no preço foi realizado na análise econômica pois no momento da consulta pública havia um novo contrato vigente que alterava o valor do eculizumabe praticado pela compra do ministério da saúde do comparador, e também mostrou a nova proposta de preço com novo desconto de adicional de 4,8% sobre o preço da proposta inicial, totalizando 40% sobre o preço PMVG 18%. Desta forma, foi apresentado os novos valores obtidos nos modelos econômicos de custos-minimização, com economia de R\$ 2,5 milhões no Lifetime e de R\$ 1,2 milhões em 15 anos, e de impacto orçamentário, com cenário de difusão de 50% no primeiro ano e de 100% no último ano, gerando uma economia de R\$ 362 milhões podendo chegar a R\$ 520 milhões se a taxa de difusão for de 100%. Além disso, foi feito um ajuste com a dose pela distribuição de idade do IBGE e esta análise de sensibilidade manteve o ravulizumabe como gerador de economia para o sistema. Na sequência, foi aberto ao plenário para perguntas ao médico e a empresa. A primeira questão foi em relação a descontinuação do uso do eculizumabe ao redor do mundo, e a empresa respondeu que não há interesse no momento de parar a comercialização do eculizumabe no Brasil e nem no mundo. Posteriormente foram discutidos alguns pontos médicos e farmacológicos da droga. Na sequência foi questionado se o acesso ao eculizumabe está difícil na prática, se havia algum subgrupo com mais indicação ao ravulizumabe e se com a quebra de patente de 2017 já existe alguma direção de transferência de tecnologia da Astra Zeneca com o ministério da saúde. Na resposta o médico fez uma fala que pessoalmente não encontrava prejuízos em relação ao acesso ao medicamento e que ainda será discutido alguma nuancia em relação a contra-indicação do ravulizumabe em mulheres grávidas. Posteriormente foi adicionado a questão, se uma provável ppp ou biossimilares do eculizumabe fosse apresentado, qual seria o prejuízo em voltar ao uso do eculizumabe pós uso do ravulizumabe e foi respondido que provavelmente não haveria problemas de segurança. Em relação ao parceria publico privado e/ou transferência de tecnologia a empresa respondeu que não tinha informações no momento sobre este aspecto. Na sequência, após encerrar as perguntas a empresa foi feita a apresentação das contribuições de consulta pública. Inicialmente foi apresentada a decisão inicial para consulta pública, com recomendação desfavorável para a incorporação, pontuando os problemas considerados na discussão inicial, e que apesar da melhor posologia da tecnologia ficou indagado os aspectos de economia ao longo prazo. Na sequência foi apresentado o número de contribuições, 317, com 30% descrevendo a experiência com o uso da nova tecnologia. As contribuições foram agregadas em algumas dimensões, sendo a primeira em relação ao acesso, e que era muito difícil devido a ser o único medicamento disponível, a segunda dimensão foi em relação a qualidade de vida e que a posologia com menor número de infusões ajudaria na organização da rotina de vida que foi de encontro as esferas de eficácia e de posologia. Em relação ao custo, a nova tecnologia não é viável para compra de pessoa física e que deveria ser

disponibilizado pelo SUS. Na contribuição dos aspectos positivos, o foco foi sobre os benefícios do medicamento no controle da doença e da posologia. Em relação aos aspectos negativos foi relatado o custo e os efeitos adversos. Alguns relatos relacionados ao eculizumabe foram feitos, em relação ao benefício da eficácia no controle da doença e sobre o problema das infusões frequentes. Nos anexos foram discutidos a eficácia da tecnologia e que a posologia facilitava a aderência ao tratamento, mas que o preço tornava economicamente inviável, o técnico encerrou a apresentação com as considerações finais resumindo as contribuições. Na sequência, houve apresentação da representante do NATS que revisou as contribuições técnicas. Apresentou que a maioria não concordou com a decisão inicial de não incorporar, e no capítulo de evidência não foi apresentado nenhuma evidência nova, só discussão das evidências que já tinham sido discutidas. Na análise econômica o número de contribuição foi menor e os pontos relevantes foram centrados na melhora da gestão dos centros de infusão e que os custos indiretos poderiam ser impactados de forma significativa com a diminuição das infusões da nova tecnologia. Nos anexos não foi identificado novas evidências que não tinham sido discutidos, e houve posicionamento de especialista, associações e da secretaria estadual de saúde de São Paulo (SES/SP). A SES/SP ainda pontuou que os gastos com judicialização estavam altos em São Paulo. Nos anexos, houve uma contribuição da Farmacêutica Roche, que no MHT há o crovalizumabe para o tratamento da HPN com a via de apresentação por via subcutânea e que a Roche já estava com pedido na ANVISA do medicamento. A empresa respondeu as indagações apontadas no relatório inicial, apresentando as justificativas em relação a posologia, ao preço do comparador e a nova oferta de preço com desconto adicional, apresentando os novos resultados de custo-minimização e de impacto econômico, com econômica para o SUS. Após apresentação dos aspectos técnicos, foi aberto para a médica convidada pela CONITEC, Dra. Paula, que fez uma fala que o ponto central da vantagem da nova tecnologia é a comodidade posológica com a diminuição das posologias. Na sequência, representante da ANVISA questionou se havia algum subgrupo para o uso do ravalizumabe, e foi respondido que se a diferença de preço fosse muito grande, ela elegeria pacientes com dificuldade de acesso, seja da via de infusão, seja da disposição de centros de infusão próximos. Algumas questões continuaram na linha da troca do eculizumabe para o ravalizumabe e na opinião do especialista não haveria nenhum impeditivo para a troca da nova tecnologia, inclusive em relação a hemólise de escape. Ao final da discussão, foi colocado em votação da comissão, e o representante da indústria iniciou a fala colocando que só havia benefícios, com melhora da posologia e menor custo, votando a favor da incorporação. Na sequência, se discutiu a redundância das apresentações e na melhora da gestão do tempo, colocado pela CNS e posteriormente o CONASS também se posicionou à favor da incorporação, na sequência a SAS se posicionou concordando com toda a discussão e também foi à favor da incorporação, e também levantou a pauta de custos indiretos começarem a ser levados em consideração. A diretora tomou a palavra e perguntou se todos estavam de acordo com a incorporação e então foi feito o registro de deliberação à favor da incorporação do ravalizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.

**Recomendação:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de

ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Não foram apresentadas novas evidências clínicas durante a consulta pública. No entanto, o demandante apresentou nova proposta de preço para a tecnologia, resultando em atualização dos estudos econômicos anteriormente avaliados pelo Comitê. Os esclarecimentos solicitados pelo Comitê foram atendidos e os resultados para a nova avaliação econômica e novo impacto orçamentário indicaram economia de recursos com o uso do ravulizumabe, desde que mantidos os valores ofertados pelo fabricante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 872/2024.

**Apresentação das contribuições de consulta pública de acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.**

**Tecnologia:** Acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada.

**Indicação:** Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

**Consulta Pública (CP) nº 63/2023:** Disponibilizada no período de 26/12/2023 a 15/01/2024.

**Apresentação:** Colaboradores do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

**ATA:** A colaboradora do DGITS/SECTICS/MS lembrou a recomendação preliminar da Conitec e informou que foram recebidas 39 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião na CP nº 63/2023, sendo que todas foram favoráveis à incorporação e 29 afirmaram ter experiência com as tecnologias supracitadas. Aumento de sobrevida, melhora da qualidade de vida, boa tolerância, baixa toxicidade, recomendações internacionais, ausência de opções terapêuticas no SUS, judicialização, alto custo das tecnologias, acesso na rede pública como na rede privada e controle dos sintomas e da doença se destacaram como argumentos para a incorporação das tecnologias e como pontos positivos na experiência com lanreotida e octreotida. Como pontos negativos, foram considerados o alto custo e a indisponibilidade desses medicamentos no SUS, embora 17 contribuições

destacaram a ausência de efeitos negativos. Na experiência com outras tecnologias, quimioterapia, everolimo, exame de pet com gálio 68, quimioembolização intra-arterial hepática, embolização intra-arterial hepática e cirurgia para doença metastática foram os mais citados. Como pontos positivos e facilidades na experiência com outras tecnologias, controle da doença e dos sintomas, possibilidade de segunda linha de tratamento e precisão diagnóstica se destacaram. Menor efetividade, qualidade de vida e comodidade de uso, além de menor segurança devido à menor tolerância, eventos adversos e maior toxicidade, indisponibilidades no SUS e ausência de indicação para todos os pacientes se destacaram como efeitos negativos e dificuldades na experiência com outras tecnologias. A colaboradora do NATS/INC contextualizou a demanda, reforçando as principais características, os principais sintomas e o tratamento dos tumores neuroendócrinos (TNE) que acometem o estômago, o intestino e o pâncreas; informando que lanreotida e octreotida compõem de forma significativa o tratamento disponibilizado pelo SUS para os sintomas do TNE, conforme consulta nas Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APAC); ressaltando as evidências de eficácia favoráveis às tecnologias, embora com uma certeza classificada como muito baixa por meio do GRADE, o custo mensal de tratamento com lanreotida e octreotida, com base nos valores encontrados no Banco de Preços em Saúde (BPS), as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) entre lanreotida versus placebo e octreotida versus lanreotida e os valores de impacto orçamentário estimados em cinco anos com a possível incorporação das tecnologias supracitadas durante a apreciação inicial do tema; recordando as incertezas na avaliação econômica (AvE) apontadas pelos membros do Comitê de Medicamentos, o que gerou a elaboração de novos modelos econômico e de impacto orçamentário, onde a quimioterapia seria utilizada como comparador, sem associá-la às tecnologias em análise, e o horizonte temporal seria alterado de 70 meses para *lifetime*, e esclarecendo que a quimioterapia é indicada para os tumores gastrointestinais quando já se utilizou todas as outras terapias disponíveis, que a quimioterapia é indicada para o tratamento dos tumores pancreáticos quando não há presença de metástases, sendo grau 1 e 2, e que os análogos da somatostatina atuam no receptor da somatostatina inibindo a secreção dos peptídeos vasoativos, inibindo a motilidade gastrointestinal e reduzindo o fluxo sanguíneo local. Relatou que foram recebidas oito contribuições e sete anexos por meio do formulário técnico-científico na CP nº 63/2023. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação das tecnologias em destaque, enfatizando a necessidade da judicialização para conseguir os medicamentos, o uso da quimioterapia devido à falta de alternativas terapêuticas, a dificuldade no manejo dos pacientes e o agravamento da doença com a indisponibilidade dos análogos da somatostatina no SUS. Destacou a contribuição da SES/SP, informando que o estado atende sete demandas de lanreotida a cerca de R\$ 192 mil por ano e dez demandas de octreotida a cerca de R\$ 573 mil por ano; a contribuição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, salientando que os análogos da somatostatina são recomendados por sociedades internacionais devido aos benefícios e à segurança e apresentando dois estudos multicêntricos com pacientes latino-americanos demonstrando as consequências na saúde e econômicas associadas ao menor acesso aos análogos da somatostatina; a contribuição da empresa fabricante do lanreotida, reforçando que não existe medicamentos no SUS indicados para a síndrome carcinoide e que a quimioterapia tem sido utilizada, apesar das suas limitações e indicações, que a tecnologia possui benefícios clínicos, segurança, comodidade posológica e



possibilidade de gerar economia de recursos e que não é possível estabelecer a superioridade entre lanreotida e octreotida por meio dos estudos CLARINET, ELECT e PROMID devido às suas heterogeneidades; a contribuição da empresa fabricante do octreotida, sugerindo a correção do preço da tecnologia, com base na média ponderada das doses disponíveis e o peso dos pacientes e o preço praticado em compras públicas centralizadas para atender os pacientes com acromegalia, o que corresponderia ao custo médio de tratamento de R\$ 3.063,29, ao invés de R\$ 6.008,25 utilizado no Relatório. Em sua recente verificação, a colaboradora do NATS/INC identificou duas compras na modalidade de inexigibilidade de licitação em 2022 para a dose de 20 mg no valor de R\$ 2.628,05 e para a dose de 30 mg no valor de R\$ 3.444,05. Com relação à AvE, o colaborador do NATS/INC realçou as alterações no percentual de pacientes com resposta clínica na diarreia, nos valores de *Hazard Ratio* entre octreotida e placebo e entre lanreotida e octreotida, nos custos da diarreia e da quimioterapia e no horizonte temporal, além da desconsideração do uso de quimioterapia associado às intervenções e da taxa de abandono, e informou as novas RCEI. Mantendo o custo do octreotida em R\$ 6.008,25, lanreotida dominou a opção sem medicamento e a RCEI do octreotida frente ao lanreotida foi de R\$ 5.381.757,28 e, assumindo o valor do octreotida em R\$ 3.063,29, a opção sem medicamento foi dominada pelas duas intervenções, sendo que o RCEI do octreotida frente ao lanreotida foi de R\$ 1.231.677,79. No que tange à análise de impacto orçamentário (AIO), o colaborador do NATS/INC realçou as alterações na inclusão do custo do comparador em R\$ 1.062,65, no custo mensal do lanreotida em R\$ 2.458,28, no custo mensal do octreotida em R\$ 3.063,29, na eficácia igual entre lanreotida e octreotida e nas análises de melhor e pior cenários, considerando o risco de diarreia com ambas as tecnologias e o *market share*, e informou os novos resultados. No cenário base, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de cerca de R\$ 23,3 milhões com octreotida e de cerca de R\$ 14,9 milhões com lanreotida, podendo chegar a aproximadamente R\$ 28,6 milhões e R\$ 18,6 milhões, respectivamente, em pior cenário. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a ausência de genéricos para ambas as tecnologias em análise; (ii) a atualização da AvE e da AIO, tendo em vista os aspectos citados pelo Comitê durante a apreciação inicial do tema, como a exclusão do uso concomitante da quimioterapia com lanreotida e com octreotida para o tratamento dos quadros sintomáticos dos TNE; (iii) a maior eficiência do lanreotida em comparação com o octreotida apontada pela AvE atualizada; (iv) a necessidade da avaliação e da possível recomendação dos análogos de somatostatina para a indicação proposta pela Conitec, apesar das APAC já sinalizarem a disponibilização destes medicamentos pelos CACON e UNACON, e os motivos que subsidiaram esta solicitação pela SAES; (v) as incertezas na manutenção dos preços do lanreotida e do octreotida utilizados na elaboração dos estudos econômicos, considerando a forma de aquisição e disponibilização dos medicamentos na oncologia e a compra centralizada destas tecnologias serem devido às suas indicações preconizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia; (vi) a compreensão que que no modelo atual da assistência oncológica seria possível disponibilizar as duas tecnologias em análise, mesmo diante de uma recomendação da Conitec pela tecnologia mais eficiente e (vii) o entendimento que no momento atual não haveria necessidade de elaboração de uma Diretriz Diagnóstica e Terapêutica, caso o Comitê recomende pela incorporação.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária, realizada no dia 1 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação do acetato de lanreotida para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais e a não incorporação do acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais. Considerou-se a maior eficiência do lanreotida diante do octreotida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 873/2024.

### **Apresentação das contribuições de consulta pública do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de doença**

**Título do Tema:** Nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de doença

**Tecnologia:** Nirmatrelvir/ritonavir

**Indicação:** Tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de doença

**Solicitação:** Reavaliação após um ano de implementação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS)

**Apresentação:** Representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC)

**ATA:** Representante no NATS-INC iniciou a apresentação com breve com textualização sobre a incorporação do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de doença, em maio de 2022, além de recapitular informações fornecidas na primeira apresentação sobre a reavaliação. Posteriormente, a apresentou as contribuições da Consulta Pública de nº 60/2023, na qual foram recebidas nove contribuições, sendo cinco pelo formulário técnico-científico e quatro pelo de experiência ou opinião. Todas se posicionaram a favor da manutenção da incorporação do nirmatrelvir/ritonavir no Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre as contribuições de experiência ou opinião, foram feitos comentários sobre necessidade de diminuir o risco de doença grave e sequelas. Já as contribuições técnico-científicas mencionaram a necessidade de atualização do “Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com Covid-19, não hospitalizados e de alto risco”, publicado pelo Ministério da Saúde. Uma contribuição propôs que pacientes com insuficiência renal fossem incluídos no guia, porém com ajuste de dose. Apesar da bula contraindicar o uso para estes pacientes devido à inexistência de evidências de eficácia e segurança, foi pontuado que esta população é geralmente excluída dos estudos clínicos. Outra contribuição sugeriu a ampliação do uso para pacientes com asma grave, sem restrição de idade (atualmente restrita a idade > 65 anos). Em uma simulação análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida pelo NATS-INC, observou-se que o aumento da população elegível resultaria em maior economia. A empresa fabricante do medicamento, em sua contribuição, concordou com os termos do

relatório, com sugestões para aprimoramento da versão final e maior transparência, as quais foram acatadas pelo NATS-INC. Representante da SECTICS informou que estavam presentes representantes da Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos do Departamento de Assistência Farmacêutica (CGAFME/DAF) e da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Representante do CGAFME/DAF comentou que diversas ações para facilitar o acesso ao medicamento estavam em curso, mas que incertezas em relação à epidemiologia da doença impactam a distribuição do medicamento. Complementou que a empresa poderia ter se posicionado oferecendo uma proposta comercial, considerando o custo elevado do tratamento. Representante do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) comentou que na avaliação inicial foi discutido que a incorporação do nirmatrelvir/ritonavir seria vantajosa para o SUS se houvesse redução de internação e que esperava que a reavaliação tivesse trazido esse dado, se foi verificado que o medicamento de fato foi custo-efetivo. Questionou ao representante do CGAFME/DAF como estava ocorrendo o registro de uso e envio de informações ao DAF para o monitoramento. Foi respondido que embora um dos documentos passe a não ser exigido para acesso ao medicamento, o DAF continuará recebendo informações pelos sistemas do Ministério da Saúde. Pelos dados que foram recebidos até o momento, verificou-se um grande número de internações entre pessoas que seriam elegíveis ao nirmatrelvir/ritonavir e um baixo número de indivíduos que o usaram. Deste modo, ainda não é possível verificar a custo-efetividade do medicamento com os dados disponíveis. Representante do CONASS reforçou que a reavaliação deveria considerar dados de efetividade a partir da implementação mesmo que se utilizem poucos dados. Representante da SECTICS chamou responsabilidade da indústria para o monitoramento do desempenho da tecnologia e mencionou as dificuldades do ponto de vista da gestão para se conduzir um estudo desses. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) concorda que deve haver a reavaliação de custo-efetividade, mas que a condução do estudo é complexa, devido à indisponibilidade de dados; que não é possível a empresa fabricante do medicamento saber quais indivíduos estão utilizando os medicamentos que são fornecidos pelo governo. Outra representante do CNS fez um paralelo com a jornada do paciente, citando dificuldades de indivíduos imunossuprimidos para fazer os testes em um centro de saúde e que tanto a testagem quanto o monitoramento da Covid-19 foram mais difíceis nos últimos anos, havendo relatos de profissionais de saúde que tinham a oportunidade de receitar o tratamento, mas o diagnóstico foi tardio à janela de prescrição ou não tinham o acesso ao medicamento. Considerou que o modo como medicamento foi disponibilizado dificultou o acesso e inviabilizou o uso, sendo necessário repensar o fluxo. Representantes do CONASS e do CNS questionaram ao representante do CGAFME/DAF sobre a existência de dados de utilização e de desfechos apresentados pelos pacientes que fizeram uso, quantitativo de doses remanescentes e estratégias para testagem do paciente em tempo hábil no serviço de saúde para uso do medicamento. Informações sobre testagem e diagnóstico não pertencem ao DAF, mas foi comentado que o guia recomenda a utilização de exames como PCR para diagnóstico da Covid-19. No que diz respeito ao medicamento, existem menos de 20.000 tratamentos em estoque e todos os estados estão abastecidos, com validade até o final de julho. Comentou ainda que existe dificuldade de captar os dados de dispensação, que permitiriam a identificação do paciente que recebeu o medicamento. Para alguns estados existem mais dados disponíveis e o

DAF continua coletando estes dados para análises. Informou que uma tramitação para nova compra do medicamento estava em andamento para evitar desabastecimento, embora o resultado da reavaliação estivesse pendente. Representante da SECTICS interrogou o representante do CONASS se havia alguma sugestão, uma vez que na primeira avaliação a incorporação ocorreu mediante reavaliação, entretanto, somente foram apresentadas atualização das evidências disponíveis e dados de uso no contexto do SUS não foram apresentados. O último referiu que o nirmatrelvir/ ritonavir deve ser mantido e disponibilizado, mas que uma reavaliação de efetividade e custo-efetividade na perspectiva do SUS seria necessária. Representante do CNS reforça a necessidade de estratégias para melhorar a testagem dos pacientes em tempo hábil, considerando-se que os resultados de testes rápidos não são válidos para solicitação e dispensação do medicamento. Complementou que o formulário diferenciado também limitou o acesso ao medicamento. Representante do CGAFME/DAF esclareceu que o autoteste não é válido nessa situação; ressaltou que atualmente o nirmatrelvir/ritonavir é o único medicamento ambulatorial atualmente incorporado para esta indicação e concordou que o aprimoramento da monitorização e melhoria da qualidade dos dados são necessários. Representante da Secretaria de Vigilância à Saúde (SVS) comentou que a atualização da ficha está em andamento e que existem dificuldades para compra e distribuição dos testes por questões internas, sendo possível que atualmente esteja falta em alguns estados. No entanto, esclareceu que durante o período de implementação do medicamento, não houve problema de abastecimento dos testes rápidos e que o PCR está disponível, mas não teve capilaridade alta em regiões de interior. Forneceu perspectiva de reabastecimento dos testes rápidos em um mês. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) comentou que uma avaliação a nível nacional pode ser complicada e que é necessário um protocolo de estudo de efetividade, possivelmente delimitando estados e municípios participantes, para que possam ser tiradas conclusões a respeito do desempenho da tecnologia, uma vez que o cruzamento de dados pode não ser suficiente. Representante do CONASS comentou que o não condicionamento não comprometeria a realização do estudo, sugerindo não condicionar a manutenção da tecnologia, mas manter uma avaliação de desempenho no radar. Representante da SECTICS comentou sobre dificuldades operacionais e financeiras de se desenvolver este estudo internamente e que, mantendo a condicionante de reavaliação, seria possível chamar a responsabilidade para a empresa fabricante do medicamento para participar do monitoramento. Representante da CNS chamou a atenção para as dificuldades que as empresas também enfrentariam para a condução do estudo, sendo necessário um estudo clínico, com diversos centros, aprovação em comitês de ética etc. Representante do CONASS comentou que seria necessário definir se, para o Comitê, seria necessário ter essa informação e que, caso sim, é necessário dar encaminhamento, talvez considerando uma análise a partir de dados administrativos. Representante do CNS comentou que o estudo não seria fácil de desenhar, uma vez que não se sabe o número de dispensação e onde foi dispensado. Representante do CGAFME/DAF comentou que estes dados estão disponíveis para alguns estados e que tem, atualmente, dados de 5.000 tratamentos dispensados. Todos concordaram que é um quantitativo baixo diante do total dispensado. Representante da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS) comentou que os dados disponíveis eram bastante heterogêneos em seu formato, sendo difícil identificar o desfecho e que os estudos de

mundo real atualmente publicados não foram condicionados à efetividade e foram feitos com prontuário eletrônico, mostrando que o tratamento funciona em outros locais. Questiona se o intuito não seria saber se o nirmatrelvir/ritonavir estaria sendo utilizado conforme o esperado (identificação na janela esperada, dispensação adequada etc.). Representante do CONASS gostaria de saber se o medicamento é efetivo para o SUS e que este dado não estava disponível. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) comentou que, nessa situação, é possível que somente dados administrativos não sejam suficientes, uma vez que não teria como controlar variáveis que poderiam influenciar nos resultados. Nesse caso, acredita que seria necessário um protocolo de estudo de efetividade. Questionou qual seria o tempo necessário para reavaliação, considerando que o estudo precisaria ser delineado e executado. O Comitê discutiu a respeito da factibilidade de desenvolver o estudo, possibilidades de convidar a empresa a participar da condução e possíveis dificuldades. Representante da SECTICS sugeriu acrescentar dados desta discussão no Relatório de Recomendação, indicando que ainda existem dúvidas quanto à efetividade do medicamento e dificuldades de monitorização. Afirmou que seria necessário verificar internamente se poderia obter a partir dos dados administrativos, mas que seria mais adequado conduzir um estudo de efetividade e com participação da empresa. Representante do CNS concordou com a colocação, mas reafirma as dificuldades citadas e chamou atenção para a necessidade de o Ministério da Saúde fazer uma coleta mais sistemática dos dados, de modo planejado. Sugeriu uma auditoria com estados que somassem pelo menos 50% dos tratamentos dispensados, chamando a ajuda do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS). Representante do CONASS declarou que é preciso ter cautela, pois é possível que os dados também estejam indisponíveis a nível municipal ou estadual. Afirmou que é preciso definir se a manutenção da incorporação seria condicionada, sugerindo, inicialmente, verificar junto à empresa se haveria interesse em participar do estudo e, em caso negativo, definir outras estratégias para avaliação com base nos dados disponíveis. Outra possibilidade seria não condicionar, assumindo efetividade e custo-efetividade satisfatórias. Representante da SAES comentou que, em avaliação inicial, é possível que se tenha considerado efetividade de um modo geral, sem focar no desempenho no contexto do SUS, que poderia ser diferente. Sendo esse o caso, a atualização de evidências apresentada atende o que foi discutido, de modo que naquele momento as informações pudessem ser aceitas como suficientes, mas sugerindo reavaliação de efetividade e custo-efetividade no contexto do SUS, seja por meio de dados administrativos, colaboração com a empresa, editais de pesquisa etc. Em resgate à primeira avaliação, verificou-se que o objetivo era verificar a continuidade da situação epidemiológica, efetividade em indivíduos vacinados e capacidade de implementação, além de confirmar eficácia e segurança do nirmatrelvir/ritonavir, uma vez que possuía registro provisório da ANVISA. Representante da ANVISA ponderou que, se estes foram os objetivos, somente a questão da capacidade de implementação não foi atendida, sugerindo retirar a condicionante. Representantes da SECTICS, do CNS e do CONASS sugerem incluir na conclusão do Relatório de Recomendação a manutenção do nirmatrelvir/ritonavir, com monitoramento mais aprofundado de seu desempenho pelo Ministério da Saúde, uma vez que ainda existem dúvidas sobre sua efetividade no contexto do SUS. Por unanimidade, a recomendação final foi de manutenção do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de

doença. Durante assinatura do Registro de Deliberação, representante da SVSA questionou se, na consulta pública, houve alguma solicitação de ampliação de uso da tecnologia para outros grupos por parte do comitê composto por sociedades. Informou-se que, caso a solicitação tivesse sido feita, as áreas técnicas receberiam a informação para verificar interesse e novo relatório considerando eficácia/ efetividade, custo-efetividade e o impacto orçamentário seria elaborado, mas que esse era um processo à parte da reavaliação. Todos os presentes declararam não ter conflitos de interesse com o tema.

**Recomendação:** Na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 01 de fevereiro de 2024, os membros presentes do Comitê de Medicamentos da Conitec, após reavaliação, recomendaram manter a incorporação do nirmatrelvir/ritonavir nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: (a) imunocomprometidos com idade <sup>3</sup> 18 anos; (b) com idade <sup>3</sup> 65 anos. Concluiu-se que a reanálise apresentada abordou a maioria dos pontos de incerteza da primeira avaliação, mas que ainda existem dúvidas sobre a capacidade de implementação e efetividade da tecnologia no contexto do SUS. Assim, julgou-se necessário monitoramento destes quesitos.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Grace Fátima Souza Rosa	SAPS/MS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Karen Emanuella Fernandes Bezerra	SESAI/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Pâmela Rodrigues Pedroso	SE/MS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS

Rachel Riera	NATS
Roberto Eduardo Schneiders	SECTICS/MS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS