

## Ata da 131ª Reunião Ordinária da Conitec

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

**Ausentes:** SESAI

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.

### 03 de julho de 2024

**Apreciação das contribuições de consulta pública do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides);**

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

**Tecnologia:** Ixequizumabe

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

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTIS

**Apresentação:** Técnicos do DGITIS e do NATS-HAOC

**ATA:** A apresentação foi iniciada pela técnica do DGTIS que apresentou as contribuições da consulta pública, com a análise qualitativa. Iniciou a fala declarando que não tem conflito de interesse com a matéria, e que a consulta pública ficou aberta do dia 25 de maio a 12 de junho de 2024. Fez a leitura da decisão inicial, que a matéria foi com recomendação desfavorável para a consulta pública, principalmente devido aos elevados custos indicados pelas estimativas apresentadas na análise econômica. Houve 66 contribuições, com 97% das contribuições com descrições que eram favoráveis a incorporação da tecnologia. Entre os argumentos, mais citados como favoráveis a tecnologia, de pacientes ou interessado no tema, estavam, a opção de tratamento, eficácia da tecnologia e melhora de acesso a tratamento no SUS. Por outro lado, havia 2 contribuições desfavoráveis que argumentavam que ainda há pouca evidência e semelhança ao que já é fornecido no SUS. Nas contribuições de profissionais de saúde, acrescenta-se entre os argumentos favoráveis que há rápida resposta de tratamento, melhora do quadro clínico e entre os argumentos desfavoráveis estão a dor da

aplicação e os eventos adversos. Na experiência com a tecnologia, houve citação de diversas classes de tratamento para a espondiloartrite.

Seguiu-se por apresentação do técnico do NATS-HAOC, que declarou não ter conflito de interesse com a matéria, e contextualizou o cenário da matéria para o retorno da consulta pública.

Houve 9 contribuições no campo de evidência clínica e 7 contribuições no campo de estudos econômicos e que destacava os seguintes pontos: Evidências com vasta literatura com excelentes resultados, necessidade não atendida de uma parte de pacientes não assistida, riscos de fornecer anti-TNFs para pessoas com alto risco de tuberculose, tecnologia já aprovada em diversos órgão de ATS, redução do número de aplicações e ainda foi realizada uma nova proposta comercial. Houve duas contribuições em formato de anexo, uma da coordenação de Farmacia e Terapêutica da Secretaria de Estado de São Saúde, que foi desfavorável a incorporação, com entendimento que é uma tecnologia não inferior em relação as demais opções terapêuticas no SUS, e uma da empresa detentora do registro do medicamento que propôs o valor do medicamento de R\$ 1.220,21 por caneta aplicadora, representando um desconto de 78% sobre o PMVG18%, além de sugerir uma reavaliação da curva de absorção da tecnologia. Com a nova proposta de preço foi recalculado os valores de tratamento reduzindo de aproximadamente R\$ 55 mil para R\$ 12,4 mil o valor do tratamento anual, e também foi atualizado o impacto orçamentário com novas taxas de difusão ao longo dos anos, que variava de 3 a 10% ao longo dos 5 anos, gerando um impacto orçamentário incremental de R\$ 7,6 milhões no primeiro ano e um acumulado em 5 anos de quase R\$ 210 milhões. Com base no novo preço proposto, o impacto incremental no primeiro diminuiu para R\$ 1,1 milhões no primeiro ano e de quase R\$ 30,6 milhões no acumulado de 5 anos. Além disso, foi utilizado uma taxa de difusão mais conservador de 1 a 5% ao longo dos 5 anos, gerando uma redução para R\$ 473 mil no primeiro ano e de aproximadamente de R\$ 12 milhões no acumulado de 5 anos. Além disso, foi proposto na reunião anterior que fosse realizada uma análise para o subgrupo de pacientes que além de falhar ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais, também fossem contraindicados ao uso de anti-TNFs já disponíveis no SUS, e portanto, foi realizado uma análise de custo-efetividade comparando o ixequizumabe versus melhores cuidados em saúde, com horizonte Lifetime na perspectiva do SUS, realizado com o modelo de arvore de decisão acoplada ao Markov. O resultado obtido foi de uma RCEI de R\$ 71.763,24 por AVAQ e uma impacto orçamentário que foi composta por uma subpopulação de 11% da população estudada, com impacto orçamentário incremental de R\$ 3,7 milhões no primeiro ano e de R\$ 51,1 milhões no acumulado de 5 anos.

Na sequência abriu-se as Plenário para questionamentos, que foi iniciada por uma fala da diretora que resumiu o cenário, as análises e aos resultados obtidos na análise e das reanálises com as contribuições da consulta pública. A ANVISA iniciou com o primeiro questionamento, para que ficasse claro havia um grupo, em torno de aproximadamente 5.000 indivíduos e uma segunda análise de um subgrupo, de mais ou menos 500 a 600 indivíduos que estão contidos no grupo maior. Foi enfatizado que este subgrupo são pacientes que estão sem opção terapêutica no momento e que os critérios são bem estabelecidos para a contra-indicação dos anti-TNFs.

Foi solicitado que os resultados do custo do tratamento fossem expostos novamente, e a nova análise com o subgrupo de contraindicados com valor de RCEI de mais de R\$ 70 mil por AVAQ. Desta forma, salientou-se que este é um grupo que tem baixo potencial de resposta e mesmo considerando a eficácia global, ainda assim, o RCEI é de mais de R\$ 70 mil/AVAQ. Em contraponto foi argumentado que esta população está desassistida, mas foi discutido que não é uma população desassistida pois é uma população sim assistida e que sempre há um grupo de pacientes não responderão aos tratamentos oferecidos. Então foi questionado de qual o tamanho do benefício e se a incorporação mudaria de forma muito significativa. Desta forma, levantou-se a questão de qual população estava sendo discutida, porque, inicialmente, tinha-se a decisão desfavorável pela questão do elevado custo e que a proposta da empresa parecia sanar este problema com um desconto significativo, e a diretora resumiu o cenário em discussão, que devido ao elevado custo de ser uma tecnologia alternativa aos que já existem, e então, os especialistas colocaram que talvez fosse pelo menos incorporado para um subgrupo de pacientes, aos que estavam sem uma segunda linha de tratamento. E então, foi levantado se o preço estava condicionado a uma população maior, e que não, pois há outras indicações do mesmo medicamento e o preço seria mantido independente da população. Neste contexto, foi discutido que também deveria ser racionalizado a implementação, e que há muitas alternativas e que já nem se consegue disponibilizar todos que estão incorporados. Desta forma, após a discussão de não opção de tratamento, há alternativas de outros biológicos que estão incorporados, mas não em PCDT com descrição para o subgrupo e que incorporar mais um anti-TNF não iria melhorar a assistência a população e mesmo que para o subgrupo há mais benefício comparado ao placebo, ainda há de se avaliar alternativas que poderiam concorrer no tratamento desta subpopulação. Assim, a maioria, votou de forma desfavorável a incorporação.

**Recomendação final:** Os membros do Plenário, presentes na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de julho de 2024, os membros presentes deliberaram, por maioria simples, com recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Registro de deliberação nº 906/2024

**Apreciação das contribuições de consulta pública do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral;**

**Título do tema:** ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral;

**Tecnologia:** Ixequizumabe

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

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTIS

**Apresentação:** Técnicos do DGITIS e do NATS-HAOC

**ATA:** A apresentação foi iniciada pela técnica do DGTIS, que declarou não ter conflito de interesse com a matéria, que apresentou a análise qualitativa, contextualizou o cenário em discussão, e que houve 74 contribuições validadas, 70% advindos de profissionais da saúde e com 99% das contribuições contra a decisão inicial de recomendação desfavorável de incorporação, principalmente pelos fatores econômicos. Entre as contribuições que concordaram com a decisão inicial, 1%, destacou-se as falas de baixo nível de evidência da tecnologia, e que já há muitas alternativas de tratamento para esta população. Das contribuições que não concordaram com a decisão inicial, as contribuições foram no sentido de que a incorporação aumentaria o acesso ao tratamento, a tecnologia tem bons resultados, é seguro e efetivo, melhora a qualidade de vida e seria uma ótima opção para os pacientes que não podem usar o anti-TNF's. Em relação a experiência com a tecnologia, as experiências eram de rápida resposta do medicamento, diminuição das internações, melhora da qualidade de vida e medicamento era seguro. Dentro das experiências com outras tecnologias destacou-se as experiências de bons resultados, acesso a diversas alternativas, muitos eventos adversos como toxicidade, infecção e que alguns experimentaram maior risco do que benefício com os medicamentos e os efeitos negativos são os eventos adversos e a via de acesso.

Seguiu-se por apresentação do técnico do NATS-HAOC, que declarou não ter conflito de interesse com a matéria, e que houve 16 contribuições no campo de evidências científicas, com descrição de que há vasta literatura, outras agências de ATS recomendaram a incorporação, os benefícios são semelhantes aos existentes, há necessidades não atendidas. Além disso, sociedades médicas endossaram a incorporação do ixequizumabe. Em relação ao campo de estudos econômicos, 9 contribuições foram feitas com apontamento para que haveria uma redução no número de aplicações em relação ao secuquinumabe, menos gastos ao SUS e foi encaminhado uma nova proposta comercial da tecnologia. Houve duas manifestações em formato de anexos, um da coordenação farmacêutica da secretaria do estado de saúde de Minas gerais, que descreveu que a tecnologia não é inferior a outras tecnologias já disponibilizadas no SUS e, portanto, não apresenta ganhos de saúde, e um anexo da empresa detentora do registro do medicamento. A empresa detentora do registro do medicamento (Eli Lilly) questionou a população usada na análise de impacto orçamentário e que a taxa de difusão estaria superestimando a população potencial de uso da tecnologia e colocou que o secuquinumabe necessitaria de dose dobrada para esta população e desta forma o ixequizumabe seria custo econômico em relação ao secuquinumabe. No entanto, o técnico mostrou que os estudos de vida real mostram um escalonamento do ixequizumabe e que então a comparação guardava restrições em relação aos resultados apresentados pela demandante. Além disso, a proposta comercial propôs o preço de R\$ 1.220,21 que

representa um desconto de 78% sobre o PMVG 18%. A empresa também apresentou uma análise de custo comparando com o secuquimumabe com uma dose dobrada, gerando um custo de aproximadamente R\$ 4.500,00 a menos, por ano, a favor do ixequizumabe. No entanto, a dose dobrada é um dado incerto na literatura. Por fim, o técnico mostrou que mesmo com o desconto, importante, a análise de impacto orçamentário ainda mostrava um custo incremental com todos os comparadores, variando de R\$ 2 a R\$ 12 mil/ano. Desta forma, foi apresentado a análise de impacto orçamentário anterior, que tinha um custo incremental de R\$ 7,6 milhões no primeiro ano e no acumulado e 5 anos aproximadamente R\$ 251,8 milhões, variando a taxa de difusão de 3 a 10% ao longo dos 5 anos e com a nova proposta de preço caindo o impacto orçamentário incremental para R\$ 1 milhão no primeiro ano e de R\$ 34,5 milhões no acumulado de 5 anos. Além disso, foi realizado uma análise com taxa de difusão mais conservadora, variando de 1 a 5%, que teve o resultado de um impacto orçamentário incremental de R\$ 287 mil no primeiro ano e de R\$ 11,6 milhões no acumulado de 5 anos.

Após a apresentação foi aberto para o Plenário para perguntas, e foi solicitado que os resultados do impacto fossem apresentados novamente e reforçado que mesmo com o desconto, que seria mantido pela demandante mesmo que para uma subpopulação menor, a análise ainda apresentava custo incremental. Desta forma, mesmo reconhecendo o desconto do demandante, o Plenário entendeu que não havia argumentos diferentes para a mudança da decisão inicial desfavorável à incorporação do ixequizumabe para tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

**Recomendação final:** Os membros do Plenário, presentes na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de julho de 2024, deliberaram, por decisão unânime, com recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral. Registro de deliberação nº 907/2024

**Apreciação das contribuições de consulta pública da abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm).**

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

**Tecnologia:** abiraterona, apalutamida, daralutamida e enzalutamida.

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

**Solicitação:** incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendação favorável à incorporação da abiraterona monoterapia e com docetaxel no tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). Foram levados em conta os benefícios clínicos e a relação custo-efetividade favorável. O comitê emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm devido aos elevados valores das razões de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

**Consulta Pública (CP) nº 23/2024,** disponibilizada no período de 24/05/2024 a 12/06/2024.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 23/2024 por:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e da Universidade Federal da Bahia.

**ATA:** A reunião iniciou com a apresentação da análise qualitativa das contribuições pelo colaborador da Universidade Federal da Bahia. Foram recebidas 173 contribuições onde 98% (171) dos participantes foram favoráveis à incorporação da tecnologia e 78% (135) dos participantes afirmaram ter experiência com a tecnologia. Na sequência, a colaboradora do Nats do HAOC apresentou o contexto da demanda e a análise quantitativa das contribuições recebidas.

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, a maioria destacou principalmente os benefícios clínicos e o perfil de segurança das tecnologias, destacando qualidade de vida, controle da doença e redução da progressão. Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências econômicas, foram feitas 35 contribuições destacando-se o potencial de economia de recursos públicos com internações e outros tratamentos. Houve comentários referente a queda de patente da enzalutamida e existência de genéricos da abiraterona que podem reduzir o impacto econômico. O fabricante da darolutamida fez proposta de preço de R\$ 7.296,00 (R\$ 60,80 por comprimido) com proposta de compartilhamento de risco baseado em volume considerando compra centralizada. Algumas entidades recomendaram a incorporação das quatro tecnologias dando possibilidade aos pacientes não elegíveis à abiraterona. Após apresentação do NATS o especialista foi questionado sobre problemas na incorporação apenas da abiraterona. O especialista comentou da preocupação com os eventos adversos da abiraterona, especialmente os cardiovasculares. As outras drogas são mais seguras em relação a esses efeitos. O representante da SAES relata que apesar dessas questões as evidências clínicas e econômicas não mudaram. A representante da SECTICS reforça que a escolha na apreciação inicial foi baseada no preço das tecnologias. Não houveram mais perguntas e o Comitê encaminhou para deliberação final.

**Recomendação final:** Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de julho de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da abiraterona em monoterapia ou

associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm) e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). Foi assinado o registro de deliberação nº 908/2024.

**Apreciação das contribuições de consulta pública da abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia.**

**Título do tema:** Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia.

**Tecnologia:** abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida.

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

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

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

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

**Consulta Pública (CP) nº 22/2024**, disponibilizada no período de 24/05/2024 a 12/06/2024.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 23/2024 por:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e da Universidade Federal da Bahia.

**ATA:** A reunião iniciou com a apresentação da análise qualitativa das contribuições pelo colaborador da Universidade Federal da Bahia. Foram recebidas 175 contribuições onde 99% (174) dos participantes foram

favoráveis à incorporação da tecnologia e 83% (138) dos participantes afirmaram ter experiência com a tecnologia. Na sequência, a colaboradora do Nats do HAOC apresentou o contexto da demanda e a análise quantitativa das contribuições recebidas.

Quanto às contribuições relacionadas às evidências clínicas foram 55 contribuições e 40 para estudos econômicos. Em relação às evidências clínicas, a maioria destacou principalmente os benefícios clínicos e o perfil de segurança das tecnologias, destacando qualidade de vida. Houve também o apontamento da necessidade de uso de outras tecnologias em pacientes com eventos adversos cardiovasculares. As contribuições de organizações da sociedade civil contribuíram relatando a importância da incorporação das quatro tecnologias, os benefícios a longo prazo apesar dos custos e as necessidades que continuarão sem serem atendidas em populações especiais. Quanto às contribuições relacionadas às evidências econômicas, destacando-se o potencial de economia de recursos públicos com internações e outros tratamentos pois apesar dos custos elevados os benefícios clínicos são superiores. O fabricante da darolutamida fez proposta de preço de 40% de desconto de R\$ 7.296,00 (R\$ 60,80 por comprimido) no entanto a RCEI permanece não custo-efetiva. Após apresentação do NATS a diretora da SECTICS fez um resumo das demandas propostas e foi destacado a preocupação dos eventos adversos, especialmente os cardiovasculares. Houve o questionamento por parte da ANS se para cada situação o maior benefício seria de uma das drogas diferentes. O especialista comentou que não pode-se falar de superioridade de uma droga em relação a outra pois não há estudos de comparação direta. A enzalutamida seria a única droga que poderia ser utilizada em todos os cenários junto com a abiraterona. Os representantes da SAES e CONASS reforçaram que não houve modificações em relação à análise preliminar. Não houveram mais perguntas e o Comitê encaminhou para deliberação final.

**Recomendação final:** Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de julho de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração não metastático. Deliberaram por unanimidade que se emitisse parecer favorável à incorporação de abiraterona, mas não de enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos não tratados previamente. Deliberaram por unanimidade que se emitisse parecer desfavorável à incorporação de enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos tratados previamente com docetaxel. Foi assinado o registro de deliberação nº 909/2024.



03 de julho de 2024

**Apresentação da contribuição da consulta pública do riociguate para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague.**

**Título do Tema:** riociguate para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

**Tecnologia:** Riociguate (Adempas®)

**Indicação:** pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Bayer S.A.

**Consulta Pública (CP) nº 26/2024**, disponibilizada no período de 23/05/2024 a 12/06/2024.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 26/2024 por:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto de Cardiologia (INC) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 128ª Reunião ordinária, realizada em 10 de abril de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguate associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague. Para essa recomendação, a Conitec considerou principalmente a escassez de dados sobre a eficácia e segurança comparativa dos tratamentos, cujas evidências restringem-se ao uso dos tratamentos em monoterapia ou em terapia dupla para cerca de 70% da amostra. Ainda, a Comissão ponderou que as análises apresentadas estavam baseadas em desfechos secundários e análises de subgrupos, o que gerou um intervalo de credibilidade amplo, inadequadamente utilizado para afirmar igualdade de eficácia. Considerou ainda questionável o modelo de custo-minimização e a economia de recursos apresentada, pois apesar do selexipague ser a opção de preferência quando necessária a terapia tripla, o uso de iloprostá em terapia tripla associado ao ERA e PDE5i também é indicado no PCDT e seria uma opção de menor custo que a terapia dupla de riociguate com ERA.

**ATA:** O gerente de acesso estratégico da empresa Bayer iniciou a fala com base no atual Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em que há recomendação para que os pacientes com hipertensão pulmonar

(HP) com risco baixo ou intermediário iniciem tratamento com terapia dupla e caso o paciente não atinja o risco baixo, que seja adicionado um terceiro medicamento, preferencialmente, selexipague. Discutiu-se sobre a equivalência em termos de eficácia entre riociguat e selexipague, visto que não há diferença significativa na eficácia dos dois medicamentos. Com base em estudo de comparação indireta, que corrobora com esta equivalência, o demandante realizou um estudo de custo minimização, no qual o riociguat foi melhor. Também houve a participação do médico especialista, convidado pela empresa Bayer, o qual explanou sobre a doença, os tratamentos disponíveis e o papel do riociguat. Um ponto destacado foi a respeito da intolerância que os pacientes têm ao selexipague, demonstrado no registo EXPOSURE, justificando a necessidade de se ter uma alternativa a este medicamento, quando o paciente necessita da terapia tripla. O técnico do NATS reiterou a eficácia do riociguat, mas questionou quanto ao uso dos dados de um estudo com terapia dupla em comparação com o estudo com terapia tripla, usado na avaliação econômica. O representante da empresa reforçou que a população de interesse na demanda é exatamente a mesma que foi elegível no estudo REPLACE e que a comparação indireta deste estudo com o estudo GRIFOLS permitiu conclusões sobre a avaliação econômica e que tem sido utilizada por agências de ATS internacionais. O técnico do NATS considerou este estudo de qualidade muito baixa, pois a população não era homogênea, o que acabou requerendo que fossem feitas análises de subgrupo com desfechos secundários, o que acabou resultando em intervalos de confiança muito amplos, levando a empresa a concluir que riociguat era equivalente ao selexipague e conduziram uma avaliação econômica (AVE) de custo-minimização. Por conta disso, na reunião inicial o técnico já havia solicitado a RCEI da terapia dupla, e a empresa não apresentou. A representante dos pacientes no Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou ao especialista qual era a prática de tratamento atual, se os pacientes têm acesso aos tratamentos disponibilizados, se tem qualidade de vida, se o início precoce do tratamento impacta na redução do risco da doença e na qualidade. Em resposta, o médico lembrou a história da paciente que participou da reunião anterior. Após ampla discussão entre os membros do Comitê de Medicamentos sobre a avaliação econômica e suas limitações, a técnica da Coordenação de Incorporação de Tecnologias (CITEC) apresentou a análise qualitativa das contribuições da consulta pública. Foram recebidas 334 contribuições, todas favoráveis à incorporação do medicamento. Os participantes enfatizaram a importância do acesso público aos medicamentos, da ampliação das opções de tratamento no SUS, da manutenção da terapia dupla e da melhoria da qualidade de vida. O NATS apresentou as contribuições sobre eficácia, AVE e de impacto orçamentário. Nenhuma nova evidência foi acrescentada. Participaram da reunião duas médicas que declararam seus potenciais conflitos de interesse pela relação profissional com algumas empresas farmacêuticas. Ambas fizeram suas colocações a respeito do riociguat, sobre a doença, qualidade de vida dos pacientes e sobre o estudo clínico. A diretora do DGITS fez um compilado sobre todas as informações anteriormente discutidas e sobre as limitações do estudo de comparação indireta que acabou gerando as incertezas da AVE, deixando uma lacuna em relação aos dados necessários para a decisão da recomendação.

Por outro lado, há necessidade do medicamento. Considerando todos os parâmetros que são adotados pela Conitec, parece não haver fundamento para mudar a recomendação feita anteriormente. A representante do CNS discordou do processo de tomada de decisão e manifestou a sua preocupação com a falta de evidências que sustentem as comparações necessárias. Ela perguntou se havia ensaios clínicos em andamento que pudessem fornecer uma perspectiva sobre a possibilidade de uma nova submissão para incorporação com base em novas evidências e dados. A técnica do NATS informou que não há nenhum estudo em andamento para este caso. Os membros do comitê passaram então à votação.

**Recomendação final:** Os membros do Plenário presentes na 131ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04/07/2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação do riociguat associado à ERA para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 910/2024.

**Apreciação inicial do tacrolimo tópico 0,03% e tacrolimo 0,1% para o tratamento de pacientes com dermatite atópica.**

**Título do tema:** Tacrolimo tópico 0,03% e tacrolimo 0,1% para o tratamento de pacientes com dermatite atópica.

**Tecnologia:** Tacrolimo tópico 0,03% e tacrolimo 0,1%

**Indicação:** pacientes com dermatite atópica

**Solicitação:** incorporação

**Demandante:** SECTICS

**Apresentação:** NATS do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde Unifesp Diadema

**ATA:** A demanda tacrolimo 0,03mg e 0,1mg no tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade foi apresentada por representante do NATS da UNIFESP, que declarou não haver conflito de interesses com o assunto. O tacrolimo se enquadra no fluxo de tratamento para dermatite atópica de qualquer gravidade como alternativa aos dois corticoides de baixa potência atualmente previstos no Sistema Único de Saúde (SUS). O tacrolimo tópico também pode ser utilizado como adjuvante ao tratamento sistêmico. As indicações deste medicamento, tanto em relação ao quadro clínico quanto à faixa etária, foram avaliadas conforme bula aprovada pela ANVISA.

Foi discutido também o preço proposto para a tecnologia avaliada para diferentes concentrações e apresentações do medicamento.

A questão de pesquisa foi avaliada por meio de busca sistemática e busca manual, que identificou 11 publicações relacionadas a 10 estudos diferentes. Esses estudos variaram em suas características, com sete dos 10 estudos avaliando pacientes com dermatite atópica moderada a grave, e apenas dois relatando qualidade de vida e eventos adversos gerais por um período maior de até 52 semanas, e apenas dois outros estudos fizeram a comparação com acetato de hidrocortisona e esses estudos foram específicos para a população de 2 a 15 anos.

O tacrolimo apresentou superioridade para as duas populações e comparadores para o desfecho de melhora clínica. Em relação a qualidade de vida, com ausência de meta-análise o tacrolimo apresentou melhor qualidade de vida que placebo. Para o desfecho de eventos adversos gerais para as duas populações mostrou resultados conflitantes, sendo o tacrolimo com maior possibilidade de eventos adversos gerais. Eventos adversos graves não houve diferença significativa entre os comparadores. Em relação a descontinuação por eventos adversos também não houve diferença significativa entre tacrolimo e seus comparadores.

Posteriormente foi apresentado a análise do custo-efetividade do tratamento tópico com Tacrolimo para dermatite em comparação ao tratamento padrão em adolescentes e adultos.

Embora o tacrolimo tenha mostrado superioridade clínica significativa sobre o placebo e o acetato de hidrocortisona, houve preocupações quanto ao risco de viés, inconsistência e evidências indiretas. Para adultos e adolescentes, o uso de tacrolimo foi associado a um menor risco de eventos adversos, embora a qualidade da evidência tenha sido considerada baixa ou muito baixa com penalidades relacionadas ao risco de viés e imprecisão.

A análise de custo-utilidade teve como objetivo avaliar o tratamento tópico com tacrolimo versus o tratamento padrão, com um horizonte de tempo de um ano na perspectiva do SUS. O desfecho foi “anos de vida ajustado por qualidade”. O modelo de árvore de decisão foi adotado para crianças e adolescentes, com uma fase de início do tratamento e uma fase de controle dos sintomas de seis semanas, seguida de uma fase de manutenção de 46 semanas.

Para a população de adolescente e adultos o estudo considerou a possibilidade de usar doses de 1 mg e 0,3 mg. Os dados de melhora clínica foram extraídos de uma meta-análise, e os dados de qualidade de vida foram obtidos de estudos identificados. A quantidade média utilizada foi extraída de dois estudos para as duas populações avaliadas.

A análise de custo-utilidade revelou que, em um cenário básico, a razão custo-efetividade incremental foi de R\$ 59.559,38 para o tacrolimo em comparação ao tratamento padrão na população de 2 a 15 anos. Em um cenário alternativo com custo zero para o tratamento padrão, a razão custo-efetividade foi de R\$ 65.816,67. A análise também mostrou que os parâmetros que mais afetaram o modelo foram as probabilidades de melhora clínica do tacrolimo e comparador. Na análise de sensibilidade probabilística mostrou que em 64,2% das simulações o tacrolimo apresentou maior eficácia e eficiência incremental. Em relação ao limiar de R\$ 40.000, apenas 40,7% do total de simulações se mostraram custo-efetivas.

A análise de custo-utilidade para a população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos mostrou que o tacrolimo teve uma relação custo-efetividade incremental de R\$ 24.274,22 no cenário base, com 73,3% das simulações mostrando maior efetividade e custos mais elevados. Em relação ao limiar de R\$ 40.000, 52,7% do total de simulações se mostraram custo-efetivas.

O impacto orçamentário foi apresentado. A análise teve como objetivo avaliar a incorporação do tacrolimo para pacientes com qualquer gravidade de dermatite, em uma população com 2 anos ou mais e um horizonte temporal de 5 anos. No entanto, os dados utilizados eram frágeis, com limitações significativas e informações ausentes, dificultando a estimativa do número de pacientes que realmente teriam acesso ao medicamento. O cenário otimista de difusão do tacrolimo de 35% para 80% resultou em um impacto orquestrado de 6,69 bilhões de reais em 5 anos. O estudo também considerou cenários mais conservadores com taxas de difusão mais baixas, resultando em 1,1 a 1,7 bilhões de reais em impacto ao longo de 5 anos. O tacrolimo foi aprovado pelo FDA, EMA e outras agências reguladoras para o tratamento de dermatite atópica, com as mesmas restrições contra idade que estão atualmente em vigor. O NICE, SMC e CENETEC recomendam a utilização de tacrolimo para dermatite atópica.

Após apresentação do NATS seguiu-se para a apresentação do paciente. Uma mãe compartilhou sua experiência com o uso de tacrolimo em de sua filha de 10 anos. Ela o usa há mais de 7 anos, alternando-o com uma pomada à base de corticoides. A mãe explica que o tacrolimo é particularmente eficaz para tratar lesões na face e áreas de dobras, como os cotovelos. Ela o usa para manter a pele da filha em boas condições, pois a dermatite atópica afeta significativamente a qualidade de vida da criança. A mãe acessa o tacrolimo comprando-o pessoalmente, mas seu alto custo às vezes limita seu uso. Um único frasco dura apenas um curto período durante as crises. A mãe, foi então questionada se ela ainda usa corticoides e como ela identifica quando usá-los ou tacrolimo, bem como a duração do uso e a frequência. Ela explica que o uso depende da gravidade da crise e intercala o medicamento com períodos sem uso.

O especialista do tema pautado foi abordado para responder alguns questionamentos. Foi pedido para o especialista explicar sobre o uso e período de uso do tacrolimo. Foi expressado pelo especialista a preocupação com a superestimação da população que usa esses medicamentos, particularmente dexametasona e tacrolimo, que têm efeitos colaterais significativos e altos custos. Também mencionou que a frequência de uso varia muito e depende da resposta do indivíduo ao tratamento e aos cuidados.

Um membro do Plenário pontuou que o alto custo do tacrolimo e impacto limitado na qualidade de vida o torna menos custo-efetivo em comparação aos tratamentos tradicionais. A discussão girou em torno da avaliação da qualidade de vida (QV) em condições dermatológicas.

O especialista argumentou que o ganho na QV com o uso de corticoides de alta potência, apesar de seus potenciais efeitos colaterais, pode ser significativo. No entanto, a justificativa para o custo desses medicamentos é questionada devido à pequena melhora da QV mostrada no estudo usando um índice de qualidade de vida dermatológico. O especialista também menciona a dificuldade em mensurar a QV com

tratamentos tópicos e a importância de considerar tanto a eficácia quanto a segurança. O tacrolimo é sugerido como uma alternativa com melhor segurança e potencialmente maior melhora da QV.

Alergista convidada discutiu o impacto significativo de certas doenças, especificamente dermatite atópica, nos custos e na qualidade de vida. Enfatiza que o impacto dessas doenças na qualidade de vida é significativo, com pacientes apresentando distúrbios do sono, absenteísmo e isolamento social. Também observa que a base de evidências para esses tratamentos é fraca, com estudos desatualizados e metodologias inadequadas. Também criticou a forma como as populações foram calculadas e sugere começar a análise de baixo para cima para entender melhor o uso de diferentes potências de corticosteroides e a população específica que requer tacrolimo. Ela enfatiza que não incorporar corticosteroides moderados e tacrolimo nos planos de tratamento pode levar a terapias sistêmicas desnecessárias e controle precário da doença para um número significativo de pacientes.

Membro do Plenário discutiu os desafios na avaliação do impacto econômico do tacrolimo, devido a dados limitados e frágeis. O membro menciona que os dados sobre prevalência e utilização do medicamento são difíceis de obter, especialmente quando se trata de estimar a proporção de pacientes que usariam o medicamento. Enfatiza a importância da contribuição do especialista para esclarecer essas limitações e fornecer estimativas mais precisas para a análise de impacto econômico e também expressou o desejo de mais informações sobre a quantidade do produto usada e a população elegível, pois esses fatores impactam significativamente a análise.

Representante do NATS reforça a informação de que os dados dos estudos que avaliaram o tacrolimo é de baixa qualidade metodológica com alto risco de viés. Os estudos sobre a prevalência da doença e demais dados possuem muitas limitações. Também pontuou que não tem dados de DATASUS para demanda aferida e que existe fragilidade de estimativa usando a abordagem epidemiológica.

O especialista pontuou a quantidade de tacrolimo por grama usados no modelo econômico. Também reforçou sobre os dados de prevalência da doença utilizado no impacto orçamentário, que estaria superestimada. Foi sugerido que a prevalência da doença e o impacto na qualidade de vida deveriam ser considerados, e que um índice mais apropriado para medir a qualidade de vida pode ser necessário.

A representante do NATS discute os desafios enfrentados pelo grupo ao validar o uso de um produto em estudos versus o que os especialistas sugerem, principalmente ao lidar com diferentes escalas para estimar o efeito. Ela também menciona a necessidade de colaboração de hospitais especializados e hospitais federais para fornecer dados do mundo real para estimativas mais precisas.

Foi discutido o uso do tacrolimo em casos moderados a graves. O medicamento não será usado em casos leves, pois os pacientes já estão usando corticoides de baixa potência. A sugestão é revisar a prevalência de casos moderados a graves e calcular o uso com base na idade e gravidade. Os membros da Conitec concordaram que a prevalência de casos moderados a graves precisa ser reavaliada e dividida em quatro subgrupos: idade e gravidade para crianças e adolescentes e adultos. Pontuaram que tacrolimo e corticoides

não são medicamentos contínuos; eles são usados durante fases específicas, com tratamentos preventivos ou de manutenção a cada três a quatro meses.

Os representantes do NATS discutiram a importância de envolver os pacientes na determinação das dosagens dos medicamentos e alinhar a incorporação de tecnologia com o cuidado farmacêutico.

Os participantes discutiram o uso de um medicamento específico para dermatite. Expressaram preocupação sobre a discrepância entre as evidências apresentadas e a maneira como os especialistas estavam usando o medicamento. Eles sugeriram que as diretrizes de outros países deveriam ser consultadas para confirmar a opinião de especialistas.

O comitê discutiu o uso de longo prazo do tacrolimo após uma tentativa frustrada com corticosteroides. O uso recomendado varia dependendo da idade do paciente e da área afetada, com algumas diretrizes internacionais sugerindo um regime de longo prazo de seis semanas seguido de uso de manutenção de menos de um tubo por mês. O comitê também reconheceu a falta de dados nacionais e consultou especialistas para suas opiniões. Foi sugerido uma consulta estruturada com especialistas, sociedades e associações de pacientes poderia render melhores dados, assim, o item foi removido da pauta.

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

**Título do tema:** Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recém diagnosticado, de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina.

**Tecnologia:** olaparibe

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

**Solicitação:** incorporação.

**Demandante interno:** Instituto Nacional de Câncer (INCA)

**Demandante externo:** AstraZeneca.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de abril de 2024, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma

de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina. Apesar do reconhecimento da eficácia da tecnologia, esta recomendação partiu da expectativa dos membros do comitê de um comprometimento por parte do fabricante, quanto ao fornecimento do teste somático de identificação de mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2 a todas as pacientes com esse perfil de câncer de ovário. Apesar do relato no dossiê da demanda externa de que o teste seria fornecido pela AstraZeneca às pacientes com o perfil específico de carcinoma de ovário aqui abordado, torna-se imprescindível um maior esclarecimento quanto aos termos deste compromisso, principalmente em relação à quantidade de testes a ser disponibilizada e por quanto tempo esta oferta estará garantida.

**Consulta Pública (CP) nº 21/2024**, disponibilizada no período de 09/05/2024 a 28/05/2024.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 21/2024 por:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e do INCA.

ATA: Houve a participação da médica oncologista e da gerente de diagnóstico, ambas da empresa AstraZeneca. Na fala inicial, a médica abordou o câncer de ovário, tratamento e as mutações BRCA1 e 2, enfatizando a importância da realização do teste. Explanou sobre o programa de apoio diagnóstico da empresa, disponível desde 2022, e que já realizou mais de 10 mil testes, cerca da metade para instituições públicas. Mencionou também a existência de leis estaduais que implementaram o teste de mutação. Em nome da empresa, comprometeu-se a fornecer o teste por no mínimo três anos, com possibilidade de prorrogação, sem limite de quantidade de exames disponibilizados. Ao término, a diretora do DGITS questionou sobre o teste HRD que foi mencionado na consulta pública, e a gerente de diagnóstico explicou que não se trata de um teste de mutação, não sendo aplicável para a elegibilidade das pacientes que farão uso de olaparibe. A tecnologia utilizada para o teste de mutação do BRCA é o de sequenciamento de próxima geração (NGS) e o custo é de aproximadamente R\$ 1.000,00. O teste já foi incorporado nos estados do Amazonas, Minas Gerais, Distrito Federal, Goiás e Rio de Janeiro. A representante dos pacientes no Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou a gerente se a empresa continua fornecendo o programa nos estados mencionados. A gerente informou que sim. O representante do CONASEMS questionou se o teste vem sendo ofertado pela empresa igualmente para o setor privado. A gerente esclarece que o programa tem acesso universal. Na sequência o técnico do NATS da UFBA apresentou a análise qualitativa da consulta pública. Foram recebidas 342 contribuições, das quais, 99% se manifestaram favoráveis à incorporação do olaparibe. As três categorias temáticas principais foram: efetividade, acesso e necessidade de opções terapêutica. A técnica do DATS do INCA apresentou a análise das contribuições na perspectiva dos profissionais, familiares, amigos. Nenhum novo dado de eficácia, avaliação econômica ou impacto orçamentário foi acrescentado. Houve questionamento de um participante da CP sobre a responsabilidade do DATS do INCA na elaboração do parecer, interpretado-o como um conflito de interesse sobre a demanda, visto que também era o



demandante. Em resposta, a técnica mencionou que o INCA é um órgão do Ministério da Saúde (MS) que atua no desenvolvimento e coordenação de ações integradas para a prevenção e controle do câncer. Tem capacidade técnica para elaborar relatórios de submissão e fazer a análise crítica de demandas externas. Também foi sugerido por um participante que nas reuniões da Conitec houvesse a participação de representantes do fabricante do medicamento, sociedade médica especializada e representantes dos pacientes. Na consulta pública a empresa AstraZeneca propôs novo preço para o medicamento (R\$ 8.828,95) em ambas as apresentações (150 mg e 100 mg). A razão de custo efetividade incremental com o preço atualizado resultou em R\$ 104.353,88 por QALY e o impacto orçamentário incremental total em 5 anos, totalizou aproximadamente R\$ 243,4 milhões. Com a presença do médico especialista convidado, discutiu-se um pouco mais sobre o teste de mutação e os benefícios clínicos do olaparibe. A diretora do DGITS expôs sua opinião, favorável à incorporação, uma vez que vários questionamentos foram respondidos, dentro dos parâmetros econômicos aceitáveis da Conitec, e sugeriu que o teste também fosse incorporado, uma vez que o modelo econômico já havia incluído os custos do teste, e que não faria sentido incorporar a terapia alvo sem o teste. O representante do CONASS questionou o motivo de o valor de R\$ 120.000,00 ser considerado o limiar de custo efetividade para esta demanda. A diretora do DGITS respondeu que seria por conta da gravidade da doença. O representante do CFM se manifestou sobre o conceito de gravidade da doença, uma vez que isso não foi definido no material publicado pela Conitec. Deste ponto em diante, houve ampla discussão sobre essa questão, bem como sobre o valor e sua atualização, uma vez que ficou definido no material que o limiar ficou atrelado ao valor do PIB. Na sequência houve a votação da pauta.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de julho de 2024, deliberaram por maioria simples, recomendação favorável à incorporação do olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometriode, recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, conforme protocolo clínico do Ministério da Saúde, e o teste de identificação de mutação nos genes BRCA 1/2. Foi assinado o registro de deliberação nº 914/2024.

**Apresentação da contribuição da consulta pública do ganciclovir injetável e valganciclovir para o tratamento de infecções pelo citomegalovirus (CMV) em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV.**

**Título do tema:** ganciclovir injetável e valganciclovir para o tratamento de infecções pelo citomegalovirus (CMV) em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV.

**Tecnologia:** ganciclovir injetável e valganciclovir

**Indicação:** Tratamento de infecções pelo citomegalovirus (CMV) em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV

**Solicitação:** Incorporação.

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

**Apresentação inicial do tema por:** Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG)

ATA: A seção iniciou com a apresentação das contribuições de experiência e opinião da Consulta Pública n. 29/2024 pela CITEC/DGITS, que contou com 12 contribuições favoráveis de 13 contribuições válidas. As experiências e opiniões consideraram a equidade na assistência, a qualidade do tratamento, a comodidade posológica, a melhora na qualidade de vida, a redução na mortalidade e o aumento da expectativa de vida. O representante do NATS CCATS UFMG corroborou a análise feita pelo CITEC e optou por não apresentar sua análise. O especialista frisou a importância da incorporação na queda da mortalidade. Não houve questionamentos por parte dos membros do Comitê de Medicamentos.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 131ª Reunião Ordinária, realizada no dia 4 de julho de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendação favorável do ganciclovir injetável e valganciclovir para o tratamento de infecções pelo citomegalovirus (CMV) em pacientes pediátricos e adultos imunossuprimidos pelo HIV. Foi assinado o registro de deliberação nº 912/2024.

**Apreciação inicial do ganciclovir e valganciclovir para o tratamento de primeira linha no tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos submetidos a um transplante de órgãos sólidos (TOS) e pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).**

**Título do tema:** Ganciclovir e valganciclovir para profilaxia e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes pós-transplantes

**Tecnologia:** Ganciclovir e valganciclovir

**Indicação:** Profilaxia e tratamento de infecção por CMV em pacientes transplantados

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes, do Departamento de Atenção Especializada e Temática, da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS).

**Apresentação:** Colaboradores do centro colaborador do sus para avaliação de tecnologias e excelência em saúde Da universidade federal de minas geras – CCATS/UFMG, consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

**ATA:** Durante a 131ª reunião do Comitê de Medicamentos da Conitec realizada no dia 04 de julho de 2024, teve início com a apresentação do representante do centro colaborador do SUS para avaliação de tecnologias e excelência em saúde da universidade federal de Minas Geras – CCATS/UFMG em que apresentou a avaliação inicial do Ganciclovir e Valganciclovir na primeira linha de tratamento da infecção pelo Citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos submetidos a transplantes de órgãos sólidos e células hematopoiéticas. O técnico do CCATES lembrou que o Citomegalovírus é um vírus com alta prevalência, muitas vezes transmitido por secreções e contato individual, e tem alta soroprevalência na população brasileira, chegando a até 90%. Em hospedeiros imunocompetentes, a infecção é geralmente assintomática, mas pode causar febre não específica. Após os transplantes, o sistema imunológico do paciente é suprimido, aumentando o risco de infecções graves ou fatais ou internações hospitalares mais longas. Os dados apresentados são observacionais, não há consenso na literatura sobre esses riscos. No caso de transplantes renais, 63% dos pacientes têm infecções, com 75% dessas infecções ocorrendo nos primeiros 100 dias do transplante. Da mesma forma, 80% dos pacientes submetidos a transplantes de células hematopoiéticas também têm infecções, mas ocorrem um pouco mais cedo. Assim se discutiu os medicamentos disponíveis no mercado para esta condição, incluindo Ganciclovir (registrado em 1996), Valganciclovir (registrado em 2003), Letovir (ainda não registrado no Brasil), Maribavir (a apresentar mais tarde), Foscarnet e Cidofovir (não registrado no Brasil). O grupo também discutiu a possibilidade de profilaxia ou tratamento preventivo, como terapia antiviral ou imunoglobulinas, para pacientes com CMV detectados no sangue. A discussão ocorreu em torno do uso de medicamentos antivirais, especificamente valganciclovir e ganciclovir, para a prevenção e tratamento de infecções por CMV (Citomegalovírus) em pacientes transplantados. O técnico explica que esses medicamentos podem ser usados para profilaxias (prevenção), terapia preventiva e tratamento. A profilaxia é dada a todos os pacientes pós-transplante e pode durar de três a seis meses, mas não há consenso sobre o limite de detecção para uso preventivo ou de tratamento. Valganciclovir e Ganciclovir são medicamentos antigos, e não há avaliações de tecnologia encontradas para eles, mas existem diretrizes estabelecidas para o seu uso contra CMV em pacientes transplantados. Apresenta ainda sobre as dosagens e a duração do tratamento e mencionam que não há consenso sobre o limite de detecção para uso preventivo ou de tratamento, que deve ser definido em um protocolo clínico. O Valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e inibe a replicação viral substituindo a base de guanina no DNA viral por um análogo tóxico. Esses medicamentos foram adquiridos por várias entidades públicas, incluindo o SUS, sendo fornecido um mapa mostrando quais estados distribuem esses medicamentos em seus sistemas de saúde. O estado do Paraná é mencionado como um dos estados que fornece esses medicamentos, mas eles estão reformulando seu protocolo. As questões de pesquisa abordadas nesta discussão incluem as condições para o uso de

Valganciclovir e Ganciclovir em pacientes transplantados, os desfechos procurados na literatura e a redução da mortalidade, infecção e eventos adversos graves. Em seguida discutem o uso de Ganciclovir e Valganciclovir para a prevenção e tratamento de citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de órgãos. Eles encontraram seis revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do Ganciclovir na prevenção e tratamento do CMV em transplantes de órgãos sólidos e hematopoiéticos. Também mencionaram um estudo adicional comparando a eficácia de Ganciclovir e Valganciclovir. A discussão cobriu os benefícios e limitações desses medicamentos, incluindo seu uso a longo prazo e potenciais efeitos colaterais observando que, embora haja falta de evidências sobre a redução da perda de enxerto com esses medicamentos, eles são amplamente utilizados e considerados padrão de atendimento em outros países. Também mencionaram que pode haver diretrizes para profilaxias da sociedade brasileira de nefrologia enfatizando a importância de considerar o acompanhamento a longo prazo dos pacientes transplantados ao avaliar a eficácia desses medicamentos. No geral, os apresentou-se que, embora existam algumas evidências para o uso desses medicamentos na prevenção e tratamento do CMV, mais pesquisas são necessárias para entender completamente seus benefícios e riscos. Na sequência a discussão aborda a comparação do uso de Ganciclovir (Gan) versus Valganciclovir (Valgan) para prevenção de infecções por CMV (Citomegalovírus) em pacientes com transplantes de órgãos, pois não há diferença significativa em termos de perda do enxerto, eventos adversos ou viremia clínica entre os dois grupos. Nas avaliações econômicas para os três cenários, com foco na relação custo-efetividade da profilaxia com Ganciclovir versus sem profilaxia. A análise considerou custos médicos diretos, incluindo hospitalização e administração de medicamentos. Também o indivíduo pode ou não ser submetido a profilaxias e pode ou não desenvolver uma infecção detectável por CMV, o que pode levar à morte. O custo incremental para um ano de tratamento com Ganciclovir é de R\$ 1.000, com efetividade incremental de 1,19. A ausência de profilaxias custaria R\$ 21.837,93, enquanto o custo incremental para Valganciclovir é de R\$ 19.132,89 para células de transplante. O técnico observou que o transplante envolve vários outros fatores que podem levar à morte além do CMV. A análise de minimização de custos entre Ganciclovir e Valganciclovir foi baseada em 200 dias de profilaxias. Logo depois comparou-se os custos entre o uso de Ganciclovir e Valganciclovir para a prevenção e tratamento do Citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de órgãos. A vantagem do Valganciclovir é a administração oral, que evita a hospitalização do paciente. Para transplantes renais, a profilaxia dura 200 dias, enquanto que para outros órgãos sólidos, dura 100 dias, levando a um custo incremental de aproximadamente R\$ 200 por ano por paciente. No entanto, não foi realizada análise de custo-efetividade para terapia preventiva em transplantes ou tratamento de células-tronco. Em vez disso, foi realizada uma análise de impacto, considerando dois cenários: um com maior uso de Valganciclovir e outro ainda maior uso de Valganciclovir, chegando a 80-90% em cinco anos. A análise foi baseada na população do Sistema Nacional de Transplante, que começa em 2025 com cerca de 8.500 pessoas e chega a 9.058 em 2029. O impacto orçamentário pela profilaxia considerou o uso total da medicação durante todo o processo da doença. Se apenas a terapia

preventiva for considerada, a população muda para transplantes de órgãos sólidos, começando com 3.792 pessoas e chegando a 4.026 em 2029, enquanto a população de tratamento é ainda menor, com 345 pessoas em 2025 e 366 em 2029. O impacto orçamentário pela profilaxia pode parecer significativo, mas é importante lembrar que o SUS já cobre esses custos segundo os técnicos. A comparação de custos para usar o Valganciclovir em vez de Ganciclovir ao longo de cinco anos é de quase 1.36 bilhões de reais. Para transplantes de células-tronco, o número de pessoas que necessitam desses medicamentos é relativamente pequeno, com 4.057 pessoas em 2029, e as implicações de custo são 490 milhões de reais e 740 milhões de reais, respectivamente. As diretrizes do NICE (National Institute for Health and care Excellence) não fornecem recomendações diretas, mas sugerem o uso de ambos os medicamentos. As agências Canadense, escocesa e australiana também recomendam esses medicamentos mais antigos. O Valganciclovir foi introduzido em 2003, e não há avaliações de novas tecnologias para esta indicação. Na perspectiva do paciente, uma chamada pública para submissões recebeu 30 inscrições no período de 6 a 12 de junho de 2024, o usuário relatou ter usado Ganciclovir para profilaxia contra infecções por CMV desde seu transplante de pulmão em 2010 devido a complicações da fibrose cética. Ele teve que se submeter ao tratamento para infecções por CMV e foi hospitalizado devido a uma rejeição leve nos primeiros dois meses pós-transplante. Relata que o tratamento foi dispendioso e frustrante devido às longas internações hospitalares necessárias para monitoramento. O paciente também discutiu a experiência comum de lidar com sintomas de CMV, como dor abdominal e diarreia, bem como o longo processo de tratamento. Ele expressa que ter uma opção de tratamento alternativo mais perto de casa teria sido benéfico. Também menciona que teve três internações por infecções por CMV, uma durante uma internação inicial, e outras duas durante os exames de acompanhamento e pós-operatório. Não restando perguntas ao paciente em seguida a discussão foi sobre a eficácia comparativa e custo do Ganciclovir e do Valganciclovir no contexto da prevenção e tratamento de infecções por Citomegalovírus (CMV), particularmente em pacientes transplantados de órgãos. Os técnicos do CCATES novamente apresentaram evidências para as três indicações - profilaxia, terapia preventiva e tratamento - e destacaram a eficácia semelhante de Ganciclovir e Valganciclovir em termos de redução da infecção por CMV e mortalidade. No entanto, eles reconhecem a evidência limitada devido ao acompanhamento de estudo de curto prazo. O debate centra-se em qual indicação seria mais vantajosa e se o custo adicional do Valganciclovir sobre Ganciclovir justifica o seu uso. O técnico ainda explicou que o uso de ganciclovir durante 200 dias de profilaxia ou 100 dias difere em termos de economia quando se compara a prevenção e terapia preventiva. O Valganciclovir é mais rentável na terapêutica preventiva, mas o paciente deve também considerar a utilização através da administração oral, sendo mencionado a necessidade do monitoramento, como um teste de PCR para identificação por CMV. O grupo técnico do CCATES também considerou as limitações da estratégia de busca para algumas indicações de ganciclovir e estabeleceu que ambos os tratamentos têm eficácia semelhante. O grupo técnico então avançou para uma avaliação econômica para o cenário do valganciclovir, considerando algumas questões, como a definição de terapia

preventiva e sua importância para a clareza, a existência de dois cenários - um com infecção clinicamente significativa com sintomas e outro com tentativa preventiva sem sintomas - e o processo de tomada de decisão para a escolha entre profilaxia e terapia preventiva com base na análise risco-benefício e impacto financeiro. Discutiu-se então a partir do questionamento do representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) sobre a escolha entre profilaxia e terapia preventiva, sendo respondido que os indivíduos que foram submetidos a um transplante, tenham ou não uma carga viral detectável, devem continuar usando a medicação para prevenir o desenvolvimento de CMV e seus sintomas e complicações associados. O uso de medicação antiviral como prevenção (profilaxia) reduz o risco de uma carga viral detectável e a necessidade de terapia preventiva ou terapêutica. No entanto, a decisão de usar profilaxia sobre terapia preventiva ou terapêutica depende das diretrizes clínicas e do monitoramento contínuo do paciente para possíveis surtos virais. O custo de monitoramento das cargas virais não é explicitamente mencionado na discussão, mas provavelmente está incluído nos protocolos de transplante. Explicou-se ainda sobre o acompanhamento de infecções em pacientes transplantados e da disponibilidade de medicamentos genéricos de diversas empresas farmacêuticas do mercado brasileiro. O representante da SAES visou contextualizar o cenário competitivo atual e potenciais implicações financeiras para o componente federal do sistema de saúde brasileiro (SUS). Os técnicos mencionaram que há pelo menos quatro apresentações de Ganciclovir e dois de Valganciclovir. O representante da SAES ainda citou a limitação de não detectar impactos sobre a mortalidade devido aos segmentos de estudos relativamente curtos. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS questionou a diferença nos números necessários para tratar (NNT) para um benefício entre profilaxia, tratamento preventivo e tratamento da própria doença sendo respondido que o cálculo do número necessário para tratar (NNT) para tratamento não foi feito devido à falta de evidência sendo mencionado os riscos e ensaios clínicos não estariam disponíveis. Discutiu-se entre os membros do plenário a comparação entre diferentes situações médicas, com foco específico no tratamento versus prevenção (profilaxia) de uma infecção viral com reconhecimento no sentido do tratamento de uma infecção ativa ser geralmente mais benéfico do que prevenção, expressando a incerteza sobre a aplicabilidade do tratamento preventivo em certos casos, como o HIV. Logo em seguida a diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de tecnologias em saúde-DGITS encaminhou a plenária para a decisão, sugerindo recomendação favorável ao Ganciclovir e Valganciclovir em tratamento e terapia preventiva e desfavorável para a profilaxia, tendo concordância de todos.

**Recomendação Preliminar:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 131ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de julho de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação FAVORÁVEL para o Ganciclovir e Valganciclovir em tratamento e terapia preventiva no tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos submetidos a um transplante de órgãos sólidos (TOS) e pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e DESFAVORÁVEL para a profilaxia para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) em

pacientes adultos submetidos a um transplante de órgãos sólidos (TOS) e pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

### **Apreciação inicial de maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário (com ou sem resistência) em pacientes adultos pós-transplantes**

**Título do tema:** Maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes

**Tecnologia:** Maribavir

**Indicação:** É indicado para o tratamento de infecção e/ou doença por citomegalovírus que são refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapias em pacientes adultos que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de órgãos sólidos (TOS)

**Solicitação:** incorporação

**Demandante:** Takeda Pharma LTDA

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

ATA: O representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) iniciou sua apresentação do medicamento maribavir para o tratamento de citomegalovírus (CMV) refratário em transplantados adultos. Inicialmente foi feita uma contextualização acerca da infecção pelo CMV em pacientes adultos após realização de transplante, tanto de órgãos sólidos (TOS) quanto de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O maribavir foi um medicamento desenhado para o tratamento de casos refratários de CMV, em que há resistência do vírus. Destacou que a essa demanda foi realizada naquele momento em que ainda não havia recomendação de tratamento de primeira linha no SUS para essa condição, portanto, uma limitação do estudo, uma vez que era uma recomendação de um tratamento de segunda linha. Após essa breve apresentação, explicou sobre o mecanismo de ação do medicamento em pauta e explanou sobre os preços segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o apresentou o preço sugerido pelo demandante com desconto: caixa com 28 comprimidos por R\$ 19.526,64 e com 56 por R\$ 39.053,28. Sugeriu que a depender do comprador, o medicamento poderia ser comprado pelo valor estipulado pelo Preço Máximo de Venda ao Governo de 0% (PMVG0), em que o desconto seria superior ao apresentado pela empresa. Ainda apresentou uma comparação em relação ao preço com o medicamento ganciclovir (GAN), em que o tratamento total seria de R\$ 11.229,91 enquanto o custo total do tratamento com maribavir seria de R\$ 175.739,80-195.266,4.

O próximo tópico abordado foi a “Síntese de evidências e as principais limitações da PICOS do demandante”. O técnico apontou que a empresa realizou a pesquisa na literatura, porém, a PICOS do demandante tinha

algumas limitações, sendo uma delas em relação ao tratamento comparador devido à inclusão do medicamento foscarnet (FOS), que não possui registro aprovado pela Anvisa, diferente do GAN e do valganciclovir (VAL). Esses últimos foram incluídos pois são utilizados para a finalidade aqui apresentada pelos estados brasileiros, embora não sejam padronizados. Os desfechos do demandante foram divididos em 3: em relação à eficácia (avaliada pela carga viral e surgimento de sintomas), em relação à segurança (eventos adversos, saúde de enxerto e perda do enxerto e mortalidade) e em relação aos desfechos relatados pelos pacientes (qualidade de vida), que não consta no artigo final da busca. Os tipos de estudos selecionados pelo demandante foram ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Diante disso, uma nova busca na literatura foi realizada pelos técnicos do NATS objetivando a inclusão de informações complementares. Diferentemente da pesquisa do demandante, essa incluiu a comparação com o placebo, desconsiderou-se o FOS e incluiu com novos desfechos primário e secundários, além da inclusão de estudos de coorte. Ao final da análise, foram encontrados 2 estudos, um que o demandante havia incluído e um segundo, que faz uma análise exploratória deste primeiro.

O estudo que o demandante apresentou desenho experimental em que se comparava dois grupos de tratamento (maribavir versus tratamento alternativo: GAN ou FOS ou cidofovir) por 8 semanas (2 meses, conforme bula), porém, o estudo foi realizado sem cegamento. Nesse estudo, o acompanhamento pós-tratamento foi realizado por mais 12 semanas. Os participantes que estavam no grupo de tratamento alternativo em que houve aumento da carga viral após 8 semanas de avaliação foram transferidos para o grupo de maribavir, o que resultou em um aumento do n experimental do maribavir. O técnico então apresentou os resultados considerando os dois estudos da análise do NATS e observou que: 1- o maribavir reduziu a viremia mais do que o grupo controle; 2- o maribavir não era superior aos tratamentos alternativos em relação aos sintomas, pois os reduziram em 18% enquanto no grupo controle 10%; 3- os tratamentos tinham resultados iguais quanto à taxa de mortalidade; 4- o maribavir foi mais hospitalizado do que o grupo que recebeu o tratamento comparador; 5- os grupos não apresentaram diferença em relação aos eventos adversos graves. O técnico chamou atenção para a interação medicamentosa que pode ocorrer com o uso de maribavir, pois ele aumenta a biodisponibilidade de outros imunossuppressores, aumentando assim a imunossupressão em pacientes já imunossuprimidos. Além disso, o clearance de viremia do maribavir é maior do que o daquele do grupo comparador no período de 8 semanas, que se estende para 16 semanas, porém, com a diferença menor.

O próximo passo foi avaliar a certeza de evidência dos desfechos observados e constataram que a taxa de mortalidade, hospitalizações e o clearance de viremia foi avaliada como moderada, enquanto a avaliação dos eventos adversos graves e do clearance de viremia associado ao controle de sintomas foi considerada baixa. Por fim, o técnico também salientou sobre informações apresentadas na bula do maribavir para Anvisa, em que a empresa afirma que a recorrência de viremia do CMV era de 57% enquanto que com outros



medicamentos era de 34%, indicando que o clearance observado não é sustentado após o final das observações apresentadas no artigo.

Em sequência, a avaliação econômica do medicamento foi apresentada por outra técnica, do mesmo NATS. O demandante utilizou o tipo de avaliação de custo-utilidade com modelagem de Cadeia de Markov. A população foi de pacientes adultos transplantados (TOS ou TCTH) com infecção ativa por CMV e que houve falha nos tratamentos anteriores. O horizonte temporal foi de 40 anos com ciclo temporal de 4 semanas, com desconto de 5% por ano para desfechos e custos e comparado com GAN, VAL e FOS, sendo o desfecho de saúde utilizado foi de anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). O modelo de tratamento foi apresentado e consistia em 3 partes: 1- Não modelado (seleção da população - transplante e falha no tratamento preemptivo); 2- Fase 1 (compreende o período de 78 semanas - 1,5 ano pós-transplante) em que os participantes poderiam estar em 3 estados: infecção, não-infecção e morte; e 3- fase 2 (final do acompanhamento da viremia, com infecção ativa ou não, também chamado de fim do período crítico de infecção por CMV. Compreende o período de 1,5 ano após o transplante até o ano 40) em que os pacientes poderiam estar em 2 estados, vivo sem vírus ou morto. O modelo considerou para os cálculos todas as complicações provenientes do vírus.

A técnica apresentou também algumas limitações dessa avaliação, sendo elas o horizonte temporal da fase 2 ser demasiadamente longo e não considerou reinfeção ou um novo tratamento, o uso de um ciclo de tratamento de 4 semanas, sendo que o dossiê apresenta avaliação de até 8 semanas para os diversos tratamentos disponíveis, além de extrapolação dos dados de clearance de 20 semanas que os artigos apresentam para 78 semanas, sem dados que sustentem essa informação. Ademais, outra limitação é a comparação com o FOS e justificaram sua inclusão pois em um painel feito com especialistas que eram transplantadores e infectologistas, esse medicamento é usado em 8% pacientes que realizaram TOS e 35% com TCTH. Acrescido às limitações anteriores, a técnica apontou problemas com o preço do FOS, que o demandante apresentou o preço encontrado no Painel de Compras Governamentais, porém o NATS não conseguiu identificar tal painel.

O demandante apresentou dados de utilidade, porém, tais dados são de um estudo não publicado. Foi apresentado que após 40 anos de acompanhamento o custo incremental do maribavir em relação ao tratamento com tratamento alternativo (GAN, VAL ou FOS) de R\$ 100.003,64, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 177.859,72 por ano de vida e RCEI de R\$ 121.548,92 por anos de vida ajustados pela qualidade. O demandante explicita que as variáveis de maior impacto são o clearance de maribavir e dos comparadores, além do custo do maribavir. Dessa forma, os técnicos do NATS fizeram uma avaliação econômica simplificada para dar subsídio para a deliberação ao final, uma vez que desconsideraram as limitações apresentadas e as desconsideraram em decorrência das potenciais incertezas. Assim, o horizonte temporal foi de 8 semanas, o comparador foi o ganciclovir e o clearance de viremia foi o desfecho. Observaram que a RCEI era R\$ 462.789,78 por clearance de viremia.

Prosseguindo a apresentação, a técnica do NATS iniciou sua explanação sobre o impacto orçamentário (IO) do maribavir. Os técnicos do NATS alteraram a avaliação de impacto orçamentário (AIO) do demandante para fornecer estimativas mais precisas do IO da incorporação do maribavir ao SUS. Assim, alteraram o comparador de GAN intravascular (IV), VAL oral e FOS IV para apenas para GAN IV, os custos de aquisição de medicamentos e acompanhamento pós-transplante para custo de aquisição do medicamento e daqueles relacionados à internação e administração e por fim, a população elegível foi alterada de porcentagem da incidência de infecção por CMV para incidência de refratariedade de CMV. Foi proposto pelo demandante uma proporção de Market share de 80%, e o novo impacto orçamentário incremental do maribavir em 5 anos foi de R\$ 173.420.115,97.

A apresentação econômica terminou com as recomendações de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde. As agências britânica (National Institute for Health and Care Excellence - NICE), canadense (Canada's Drug Agency - CDA-AMC, antiga CADTH) e francesa (Haute Autorité de santé - HAS) recomendaram a incorporação do maribavir nos seus respectivos serviços de saúde. A agência escocesa (Scottish Medicines Consortium – SMC) incorporou esse medicamento no seu serviço de saúde nacional e a agência australiana (Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS) não recomendou a incorporação do maribavir no seu serviço de saúde devido à várias incertezas fornecidas pela evidência dos ensaios clínicos e pelas múltiplas suposições sem consistência da avaliação econômica do fabricante

Após a apresentação técnica do NATS, iniciou-se a sessão sobre a Perspectiva do paciente. A representante do DGITIS apresentou o paciente para que ele narrasse sua experiência com o medicamento sob a óptica da sua história pessoal. Ele iniciou sua apresentação discorrendo sobre sua vida imediatamente após o seu transplante e que desde então, sempre havia recorrência de agravos de saúde devido à infecção por CMV. Durante os tratamentos, realizou 6 ciclos de GAN que tinham duração de 54 dias em decorrência da infecção por CMV no hospital, uma vez que o uso desse medicamento é hospitalar. Devido à ausência de resposta aos tratamentos, a equipe médica hipotetizou que esse fenômeno estava ocorrendo pela resistência ao GAN e assim indicaram o maribavir como tratamento, mesmo sem certeza, pois o exame de resistência ao GAN só é feito nos Estados Unidos da América e é bastante oneroso. Também afirmaram, segundo o paciente, que não deveriam prosseguir com o tratamento com GAN devido à sua e a mielotoxicidade viral, que causaria plaquetopenia. Relata que usou o maribavir de janeiro a março de 2024 e não teve mais ativação do maribavir. Os médicos estão avaliando o uso de VALr para profilaxia. Por fim, o paciente relatou que o único efeito adverso percebido foi o gosto metálico, e que em aproximadamente 1 hora após a administração ser realizada, não existia mais.

Os membros da Plenária iniciaram a discussão e foi abordado que o NATS fazer um novo modelo de custo efetividade foi necessário pois permite um respaldo maior para as decisões seguintes, que o paciente pode permanecer com o vírus mesmo após os tratamentos, pois não haveria clearance da viremia total, podendo o vírus remanescente ter ou não ter resistência. Foi discutido o cuidado que a HAS possui com esse

tratamento, pois recomenda verificar se há mutação gênica no vírus antes de iniciar o tratamento, devido a mecanismo de resistência viral ao medicamento proposto. Também foi apontado sobre as limitações metodológicas e presunções apresentadas pelo proponente, que vão ao encontro das recomendações da agência australiana. Além do que foi discutido, pontuou-se sobre o índice de reinfecção alto após o tratamento com maribavir, que estava na bula do medicamento. Por fim, foi deliberado que a recomendação inicial foi desfavorável à incorporação do medicamento no SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 131ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de julho de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplantes.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Fernando Sabiá Tallo	AMB
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS

Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS