

Ata da 131ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de PCDT

03 de julho de 2024

Membros do Comitê Presentes: AMB, ANS, CFM CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES/MS, SECTICS/MS e SGTES/MS

Ausentes: SE, SESAI, SVSA, SAPS e ANVISA

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.

RETORNO DE CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Título do tema: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

Solicitação: Atualização do Protocolo.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Portaria SECTICS/MS Nº 62, de 27 de outubro de 2023 - Incorporação do medicamento cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Retorno de Consulta Pública do Protocolo: Apresentação por técnica da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS).

Ata: A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) apresentou a o retorno da consulta pública da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla, que ocorreu devido à incorporação do medicamento cladribina oral para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa (Portaria SECTICS/MS Nº 62, de 27 de outubro de 2023). A Consulta Pública nº 10/2024 foi realizada entre os dias 22/03/2024 e 10/04/2024 e foram recebidas 792 contribuições, além de 27 documentos anexos. Dentre as contribuições, a maioria (643; 81%) avaliou a proposta de texto do PCDT como muito boa ou boa. Dentre as contribuições de pessoas físicas, destaca-se aquelas recebidas de pacientes (376; 48%) e familiares, amigos e cuidadores (226; 29%). Quanto às contribuições de pessoas jurídicas, destaca-se a grande participação de associações de pacientes, serviços de saúde, gestores públicos e empresas fabricantes de tecnologias contempladas no PCDT. Foram apresentados os comentários recebidos nas contribuições, categorizados por cada seção do PCDT. Na seção Diagnóstico foi solicitada a



inclusão da Pesquisa de Bandas Oligoclonais no Líquor (LCR) pelo método de isofocalização. Essa sugestão não foi acatada, uma vez que o exame não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).; Foi sugerido que a subseção 4.2 Falha fosse incluída na seção 8. Abordagem Terapêutica, e; solicitadas atualizações da classificação e dos critérios para a definição de atividade da doença, além dos critérios para a definição de falha terapêutica e de adesão ao tratamento. Essas sugestões não foram acatadas, uma vez que os critérios estão de acordo com as recomendações de incorporação das tecnologias no SUS. Quanto aos critérios de elegibilidade, foi solicitada a inclusão da esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP) no PCDT e a alteração dos critérios de inclusão para uso de cladribina oral. Essas sugestões não foram acatadas, uma vez que os critérios para uso de cladribina obedecem àqueles previstos em sua recomendação de incorporação no SUS. Em Casos Especiais, foi solicitada a disponibilização do exame de anticorpo anti-JCV (vírus John Cunningham) pelo SUS, cuja disponibilização está sendo estudada pela Área. Também foi solicitada a inclusão do medicamento cladribina oral para grupos específicos, tais como mulheres em idade reprodutiva em planejamento de gestação e pacientes com 50 anos ou mais (devido à imunossenescência) e a inclusão da contraindicação do uso do medicamento natalizumabe para pacientes com alto risco de desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP). Essas sugestões não foram acatadas, uma vez que o PCDT obedece às contraindicações previstas em bula. Diversas contribuições abordavam aspectos relacionados ao tratamento, dentre elas a solicitações de inclusão de novos medicamentos no PCDT (ocrelizumabe, ofatumumabe, rituximabe, canabidiol e siponimode) e a exclusão de alguns medicamentos já disponibilizados no SUS para a Esclerose Múltipla (azatioprina, interferons, glatiramer e teriflunomida). No entanto, como essas tecnologias não foram avaliadas para incorporação ou exclusão ou, após avaliação da Conitec, não foram incorporadas ao SUS, as sugestões não foram acatadas. Outra solicitação foi a inclusão de trecho sobre as condições de armazenamento, refrigeração e administração, sobre psicoterapia e sobre cuidados multidisciplinares. Foi informado que essas informações já estão contempladas no PCDT. Foi ressaltada a importância de inclusão da cladribina oral no tratamento dos pacientes com esclerose múltipla altamente ativa e solicitada a alteração das linhas de tratamento. Ainda, foi solicitada inclusão de informações sobre evento adverso do medicamento fingolimode, a inclusão de orientações sobre a troca de medicamentos de alta eficácia (tempo de washout) e a inclusão de estratégia de mitigação de risco de LEMP a partir do uso de dose estendida (6 semanas) do medicamento natalizumabe. As sugestões não foram acatadas devido à ausência de evidências que subsidiassem as informações. Em Monitoramento, foi apontada preocupação com a indisponibilidade dos exames para rastreamento da ILTB e solicitada inclusão de informação sobre o monitoramento de LEMP em pacientes em uso de natalizumabe após tratamento prévio com imunossupressor. Na seção Regulação e Controle, foram recebidas contribuições sobre acesso dos pacientes aos serviços de saúde especializados, além da inclusão de quadro com os procedimentos para diagnóstico e/ou monitoramento (acompanhamento) disponíveis no SUS e preconizados para os pacientes com EM. Adicionalmente, foram apresentadas contribuições envolvendo outros temas, como participação social, divulgação dos PCDTs, atividade laboral, plano de saúde, judicialização, investimento em pesquisa, qualificação, cursos e tecnologias digitais. Por fim, foram recebidos relatos de uso do medicamento incorporado



(cladribina oral). Após apresentação das contribuições, das respectivas respostas e dos ajustes realizados no PCDT, houve a contribuição de médicos especialistas (neurologistas), que destacaram a importância das opções de tratamento da alta atividade, por ser muito agressiva e poder gerar muitas sequelas aos pacientes. Os especialistas relataram sua experiência no tratamento de pacientes com esclerose múltipla no sistema público de saúde, destacaram a preocupação do efeito rebote que pode ocorrer em pacientes em uso de natalizumabe, nos casos em que há atraso na infusão, e também dos riscos da sucessão de tratamentos para alta atividade na perspectiva do sistema imune, sugerindo a revisão do algoritmo de tratamento. A representante da SECTICS pontuou que, conforme apresentado, a sequência dos tratamentos segue a incorporação das tecnologias no SUS, mas que este ponto pode ser discutido em uma futura revisão completa do PCDT. Um dos especialistas questionou se pacientes com contraindicação ao uso de natalizumabe precisariam utilizar o natalizumabe antes de iniciar o tratamento com a cladribina oral. Em resposta ao questionamento, a técnica do DGITS informou que a contraindicação ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo configura um critério de exclusão e que, portanto, o paciente que a apresente, poderia utilizar o tratamento da linha subsequente. Após os esclarecimentos, não houve questionamentos pelos membros presentes do Comitê de PCDT e o documento foi encaminhado para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.

Recomendação: Os membros presentes recomendaram a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 905/2024.

DELIBERAÇÃO INICIAL - PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

Título do tema: Apreciação inicial do Protocolo de Uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea.

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS);

Origem da demanda: Portaria SECTICS/MS nº 55/2023 – Incorporação de emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, conforme Protocolo do Ministério da Saúde.

Ata: O representante da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados - CGSH/SAES/MS apresentou a proposta de Protocolo de Uso. Enfatizou que, atualmente, o emicizumabe é restrito para pacientes que não responderam à imunotolerância. Descreveu as formas existentes de hemofilia em grave, moderada e leve e o tratamento padrão no SUS - reposição de fator VIII de coagulação para profilaxia (padrão ouro) e tratamento de episódios hemorrágicos com inibidores, os quais são aloanticorpos contra o fator VIII e que diminuem drasticamente sua eficácia. Informou que o Protocolo incluiria pacientes com diagnóstico conforme código da CID-10 deficiência hereditária do fator VIII (D66) e transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes (D68.3). Esclareceu que o emicizumabe é um anticorpo monoclonal biespecífico humanizado que se liga ao fator IX ativado e ao fator X e restaura a função do fator VIII, deficiente nos pacientes com hemofilia. Indicou que o



uso do emicizumabe não depende do uso de fator VIII de coagulação e não é comprometido pela presença de inibidores. Com este efeito, o emicizumabe é uma terapia aprovada para a profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita com e sem inibidor. Na suspeita clínica da perda de eficácia da reposição de fator VIII, os resultados do método diagnóstico de Bethesda modificado são: (a) título até 0,6 UB/mL: negativo – resposta padrão ao fator VIII; (b) título até 5 UB/mL: baixo título – perda de resposta ao fator VIII que pode ser revertida em alguns pacientes com uso de doses mais elevadas; (c) título > 5 UB/mL: sem resposta ao fator VIII. Sobre os critérios de elegibilidade, serão incluídos pacientes com hemofilia A moderada ou grave com inibidores clinicamente relevantes, definidos como: (a) título ≥ 2 UB/ml no momento da entrada no protocolo; e (b) com necessidade de uso de agentes de bypass ou Hemofilia A moderada ou grave em imunotolerância, independente do título. Serão excluídos pacientes que apresentem intolerância ou hipersensibilidade ao emicizumabe devem ser excluídos. A posologia do tratamento do emicizumabe em **dose de ataque para** todos os pacientes é de 3 mg/kg, uma vez por semana, por via subcutânea, por 4 semanas e **dose de manutenção** 1,5 mg/kg, 1 vez por semana ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada 4 semanas. Sobre o item monitoramento, foi informado que a eficácia é avaliada por parâmetros clínicos, como a redução da frequência de sangramentos e que testes laboratoriais seriam necessários apenas se: (i) suspeita de perda de eficácia; (ii) planejamento de procedimentos cirúrgicos quando houver interesse no uso de fator VIII. Além disso, deve-se monitorar interações do emicizumabe com o uso concomitante de concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e o tratamento de sangramentos intercorrentes deve seguir orientação individualizada por escrito do Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH). Sobre o item gestão e controle, os pacientes devem ser cadastrados em módulo específico do sistema Hemovida Web Coagulopatia mediante apresentação de resultados laboratoriais recentes, justificativa de inclusão assinada por médico, anuência da equipe multidisciplinar e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O tratamento deve ser conduzido junto aos CTH de referência estadual. Quando o atendimento ocorrer em hemonúcleos, o paciente deverá ser acompanhado por profissionais dos CTH. Ainda, os CTHs só podem iniciar tratamento após a liberação da Área Técnica do Ministério da Saúde, a qual incorporará as doses na grade de distribuição para cada paciente autorizado. As consultas devem ocorrer a cada 2 meses (nos primeiros 6 meses de acompanhamento), a cada 3 meses (quando entre 6 e 12 meses de acompanhamento) e a cada 6 a 12 meses (a partir do 2º ano de acompanhamento), todas as infusões devem ser registradas em planilhas fornecidas pelo CTH para os pacientes e as dispensações de novas doses pelos CTHs deverão ocorrer mediante verificação das planilhas e com o retorno dos frascos de emicizumabe. Após a apresentação, não houve dúvidas pelos membros do Comitê.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável ao Protocolo de Uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea.

DELIBERAÇÃO INICIAL - PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

Título do tema: Protocolo de Uso de fator VIII da coagulação na imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor do fator VIII da coagulação sanguínea.

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS);

Origem da demanda: Atendimento ao Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre o processo administrativo de incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde - SUS.

Ata: O representante da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/SAES/MS) apresentou a proposta de Protocolo de Uso, cujo objetivo é estabelecer os critérios para indução da imunotolerância ao fator VIII da coagulação (FVIII) em indivíduos com hemofilia A que tenham desenvolvido inibidores persistentes contra o FVIII. Ressaltou que esta atualização se fez necessária devido à incorporação do emicizumabe como alternativa terapêutica para os pacientes com inibidor. Salientou que a imunotolerância é uma estratégia capaz de erradicar inibidores, baseada na infusão de quantidades grandes de FVIII de forma regular e que sua eficácia é em torno de 60 a 70%. Relatou que manter o acesso venoso e a longa duração do tratamento (33 meses) são desafiadoras no contexto da imunotolerância e que, atualmente, a imunotolerância pode ser associada à profilaxia com agentes *by-pass* em pacientes com sangramento frequente. Destacou a incorporação do emicizumabe como alternativa de profilaxia para todos os pacientes, de modo que a imunotolerância será feita primordialmente em pacientes em uso de emicizumabe. Na suspeita clínica da perda de eficácia da reposição de FVIII, os resultados do método diagnóstico de Bethesda modificado são: (a) título até 0,6 UB/mL: negativo – resposta padrão ao FVIII; (b) título até 5 UB/mL: baixo título (tratamento com FVIII em altas doses, agentes de *by-pass* ou emicizumabe); (c) título > 5 UB/mL: (tratamento com agentes de *by-pass* ou emicizumabe). Sobre os critérios de elegibilidade, serão incluídos pacientes com hemofilia A congênita com histórico de inibidor do FVIII (pico histórico máximo < 500 UB/mL) em profilaxia com emicizumabe e um dos critérios a seguir: a) inibidor persistente, com título ≥ 2 UB/mL b) inibidor com título ≥ 2 UB/mL após desafio com infusão de FVIII. Outro critério de inclusão são pacientes com hemofilia A congênita e histórico de inibidor persistente (duas quantificações consecutivas com intervalo de 2 a 4 semanas) e de alta resposta e necessidade de agentes de *by-pass*, que não se encontra em uso de profilaxia com emicizumabe. Serão excluídos pacientes que apresentem intolerância ou hipersensibilidade a qualquer um dos medicamentos, devem ser excluídos. A posologia do tratamento com FVIII (plasmático ou recombinante) é de 50 UI/kg/dia, 3 vezes por semana, por via intravenosa, preferencialmente com o mesmo produto que desencadeou o inibidor. Destacou a profilaxia concomitante com emicizumabe (quando os pacientes atendem aos critérios do respectivo Protocolo de Uso) ou agentes de *by-pass*, sendo este último apenas para pacientes com alta tendência hemorrágica. Relatou que é recomendado que os pacientes em uso de emicizumabe realizem pelo menos uma tentativa de erradicação do inibidor do FVIII por meio da indução da imunotolerância. Descreveu os riscos e dificuldades com manutenção de acesso venoso descritos no item Monitoramento da imunotolerância. Além disso, ressaltou a importância de monitorar

cl clinicamente a reduçãõ da frequênciã dos sangramentos e quantificar laboratorialmente os inibidores pelo teste de Bethesda modificado, na frequênciã mensal (primeiros 6 meses) e apõs sucesso terapêutico ou critério de falha, a cada 2 meses. Nãõ foram apontadas interações medicamentosas relevantes. Destacou os riscos da manutençãõ de acesso venoso e que, em pacientes em uso de emicizumabe, ensaios laboratoriais devem seguir métodos específicos, descritos no Protocolo de Uso do emicizumabe e que a imunotolerância sõ pode ser iniciada se estes testes estiverem disponíveis. Sobre o item Critérios de resposta ao tratamento, foram apresentadas as definições de sucesso terapêutico total, sucesso terapêutico parcial e falha terapêutica. . Quanto ao item gestãõ e controle, pontuou que os pacientes devem ser cadastrados em mõdulo específico do sistema Hemovida Web Coagulopatia, o tratamento deve ser conduzido em centros de tratamento de hemofilia (CTH) de referênciã estadual e que, quando o tratamento é feito nos hemonúcleos, o paciente deve ser acompanhado por profissionais do CTH. Acrescentou que, em casos de falha terapêutica à imunoterolância, o paciente em uso de emicizumabe deve manter este tratamento. Nos casos de resposta total ou parcial, a decisãõ de migraçãõ para profilaxia com FVIII ou manutençãõ de profilaxia com emicizumabe deve ser tomada pela equipe do CTH em conjunto com pacientes e familiares. Ao fim da apresentaçãõ, o representante da Secretaria de Atençãõ Especializada à Saúde reforçou a importânciã de atualizaçãõ dos documentos e o novo cenário a ser observado com a incorporaçãõ de emicizumabe como profilaxia para estes pacientes. O representante da CGSH destacou que a Área manteve os dois protocolos de uso pois, no sistema Hemovida Web Coagulopatia, tanto a imunotolerância e o emicizumabe encontram-se separados em mõdulos específicos. No entanto, é possível que, futuramente, os dois documentos sejam unificados. O rerepresentante da SAESAinda, solicitou que a consulta pública fosse disponibilizada por 10 dias devido a um problema mundial na produçãõ de um dos fatores de coagulaçãõ

Recomendaçãõ: Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendaçãõ preliminar favorável à atualizaçãõ do Protocolo de Uso de fator VIII da coagulaçãõ na imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor do fator VIII da coagulaçãõ sanguínea.

NOME	INSTITUIÇÃõ
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Clarice Alegre Petramale	CNJ
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM



Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luiz Henrique Gomes de Almeida	CSDPU
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Marta da Cunha Lobo Souto Maio	SECTICS/MS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Priscila Torres da Silva	CNS
Verônica Colpani	NATS