

Ata da 132ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

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.

07 de agosto de 2024

Apreciação das contribuições de consulta pública da azacitidina para tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Título do tema: Apreciação das contribuições de consulta pública da azacitidina para tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Tecnologia: azacitidina.

Indicação: tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Solicitação: incorporação

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

Apresentação: NATS da Fiocruz-RJ

ATA: Comissão de Medicamentos discute o retorno da consulta pública para o uso da azacitidina no tratamento de síndromes mielodisplásicas (SMD) de alto risco. A representante da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) iniciou a apresentação. As SMD são doenças onco-hematológicas raras que se manifestam principalmente como anemia em idosos, com idade média de diagnóstico em torno de 65-70 anos. Utilizando um escore prognóstico internacional chamado IPSS, os pacientes são estratificados em grupos de baixo e alto risco com base na sobrevida global e no risco de evoluir para leucemia aguda. Atualmente, não há tratamento para pacientes com SMD de alto risco, e eles poderiam ser tratados com quimioterapia intensiva ou transplante de células-tronco hematopoiéticas. No entanto, muitos desses pacientes são inelegíveis para tais tratamentos devido à sua idade e comorbidades. O estudo AZA-001, descobriu que 43-46% dos pacientes eram de risco intermediário e alto. No protocolo atual de tratamento de SMD, que inclui apenas tratamentos de SMD de baixo risco, como eritropoietina. O

medicamento azacitidina é amplamente usado e recomendado para pacientes de alto risco, incluindo os ineligiáveis para transplantes de medula óssea, tornando-o a escolha de tratamento preferida e de primeira linha. Posteriormente outro representante da ABHH discutiu sobre as críticas apontadas no modelo econômico do demandante. Após avaliação e correção, novos resultados foram calculados e, no cenário base sem o uso de quelantes de ferro entre os pacientes tratados com azacitidina, a relação custo-efetividade foi de R\$ 95.696 por QALY. Em um cenário alternativo com o uso de quelantes de ferro, a relação custo-efetividade foi de R\$ 131.545. O impacto econômico também foi recalculado, com o cenário base tendo um custo acumulado de aproximadamente R\$ 172 milhões em cinco anos sem uso de quelantes e o cenário alternativo tendo um incremento de aproximadamente R\$ 274,5 milhões em cinco anos. Ao comparar os novos resultados com a submissão inicial, o cenário base mostra uma redução de aproximadamente 30% no custo acumulado de cinco anos em comparação com a submissão inicial, enquanto o cenário alternativo resulta em um aumento de apenas 13%. Um membro da Comissão de Medicamentos questionou o representante da ABHH sobre o percentual de paciente que usam quelantes. Foi respondido que a utilização foi 54% no braço do comparador usaram quelantes e 1/3 dessa população usou no braço da azacitidina. Os membros da Comissão de Medicamentos discutiram a disponibilidade de uma versão genérica do medicamento no mercado e a recente redução de preço devido ao aumento da concorrência. Eles também mencionaram que as compras governamentais do medicamento são tipicamente mais baratas devido ao maior volume de compras. O custo do medicamento, foi relatado como sendo de R\$ 483 por frasco de 100 mg em média, de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS). A ABHH esclarece que no relatório, a apresentação foi subcutânea, mas o custo não foi especificado se era para administração subcutânea ou endovenosa.

Os especialistas são solicitados a esclarecer se o mesmo produto pode ser administrado por via injetável ou subcutânea, uma vez que as apresentações na Anvisa têm todas o rótulo "suspensão injetável". Foi esclarecido que na prática clínica usa-se o subcutâneo. A discussão prossegue com a técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS apresentando a análise qualitativa das contribuições recebidas durante a consulta pública para o tema. Ela declara não ter conflito de interesses com o tema e a consulta esteve disponível entre 5 e 24 de julho de 2024, com recomendação preliminar favorável durante a 130ª reunião ordinária da Conitec. A consulta recebeu 25 contribuições, todas favoráveis à inclusão da tecnologia. Os principais argumentos incluíram o acesso, a capacidade do medicamento de reduzir o tempo de hospitalização, melhorar os resultados clínicos e laboratoriais e aumentar a sobrevida. Outro tema discutido foi a experiência com a tecnologia e seus efeitos positivos, como aumento da sobrevida e redução da progressão da doença. Alguns profissionais compartilharam suas experiências com outros tratamentos para a mesma condição, bem como transplante de medula óssea. Eles também destacaram a melhora dos sintomas e a redução da dependência transfusional. Os profissionais também discutiram os riscos e desafios associados a outras tecnologias, como a possibilidade de trombocitopenia e neutropenia e a alta taxa de mortalidade relacionada aos procedimentos de transplante de medula óssea. Posteriormente, membro do Nats apresentou

contribuições relacionadas às contribuições científicas quanto ao uso da azacitidina. As opiniões dos profissionais sugeriram que a incorporação da azacitidina reduziria as demandas judiciais e os custos associados, bem como diminuiria a necessidade de transfusões, reduziria o risco de infecções e melhoraria a qualidade de vida dos pacientes. O membro do Nats também discutiu estudos econômicos, mencionando que a empresa respondeu às observações sobre avaliação econômica no primeiro relatório e fez os ajustes necessários, incluindo alterações na função paramétrica usada para extrapolação e na probabilidade de progressão da doença. Em relação à população, foi reconhecido que a população do estudo AZA-001 diferiu ligeiramente da população proposta, pois incluía pacientes tratados com quimioterapia. Entretanto, a melhor evidência disponível foi usada no modelo, o que tende a favorecer o comparador, conforme confirmado pelas medidas de sobrevida global por tipo de tratamento padrão apresentadas no estudo. O impacto orçamentário também foi atualizado. O espaço foi aberto para perguntas, e uma pergunta foi direcionada a uma das especialistas, sobre a segurança da administração do produto. A especialista explicou que o produto é administrado por infusão ou subcutânea na maioria dos casos, com 90% dos pacientes usando o método ambulatorial. O esquema de tratamento padrão, conhecido como 502, é um ciclo de cinco semanas com fins de semana de folga, e a maioria dos pacientes usa o método subcutâneo. A discussão girou em torno da experiência do uso de quelantes de ferro na prática diária, particularmente para pacientes candidatos a transplantes de medula óssea. O número de pacientes que usam quelantes de ferro no Sistema Único de Saúde do Brasil é pequeno. Para pacientes que não são candidatos a transplantes, o uso é ainda menor. Outra especialista acrescentou que o uso de quelantes na prática dela, para pacientes de baixo risco. Para os de alto risco é apenas para aqueles que vão para transplante. Foi discutido as mudanças feitas pela empresa após solicitações e um resumo geral dos dados apresentados.

Posteriormente foi aberta a votação. O alto custo e uma razão de custo-efetividade desfavorável foram discutidas. Alguns membros expressam seu apoio à incorporação devido ao potencial de competição entre fornecedores, o que pode levar a preços mais baixos para os consumidores. Outros expressam preocupações sobre o potencial impacto no orçamento e devido ao longo tempo de registro do medicamento a diminuição de preço nas compras públicas podem não ser realidade.

Recomendação preliminar: os membros do Plenário, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 7 de agosto de 2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples a recomendação desfavorável à incorporação ao SUS da azacitidina para tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 913/2024.

Apreciação das contribuições de consulta pública do tema: sorafenibe e lenvatinibe para tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo

Título do tema: Sorafenibe e lenvatinibe para tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo

Tecnologia: Sorafenibe e lenvatinibe

Indicação: Esses medicamentos são indicados para o tratamento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Solicitação: incorporação

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

Apresentação: Coordenação de Incorporação de Tecnologias do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (CITEC/DGITS)

ATA: A representante da CITEC iniciou sua apresentação informando sobre a decisão prévia da Conitec (130ª Reunião Ordinária), em que houve recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos devido as razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde e os impactos orçamentários elevados. Além disso, tal representante informou os resultados da consulta pública acerca do tema realizada entre 18/06/24 e 08/07/24. Foram realizadas 31 contribuições, sendo que dessas, 29 eram favoráveis e 2 desfavoráveis à incorporação. Dentre as opiniões favoráveis quanto à incorporação dos medicamentos, destacaram-se na consulta pública os temas: alternativa terapêutica, acesso ao tratamento, controle da doença, sobrevida, eficácia, necessidade de negociação de preço protagonizada pelo Ministério da Saúde. Positivamente, foi relatado que os medicamentos possuíam fácil administração, permitiam controle da doença e aumento da sobrevida dos pacientes, enquanto que os pontos negativos citados foram a dificuldade de acesso e os eventos adversos.

Também na consulta pública, os participantes relataram sobre as suas experiências com outras tecnologias e as mais citadas foram carbozantinibe, radioiodo, doxorribicina. Em menor número, trametinibe, pembrolizumabe, sunitinibe e dabrafenibe. Os participantes relatam como os efeitos positivos desses medicamentos o controle da doença (sunitinibe) e eficácia (cabozantinibe), enquanto foi relatado eventos adversos, restrição de alcance de resultados (radioiodo) e baixo uso na prática clínica (doxorribicina) como efeitos negativos.

Posteriormente foi realizada a segunda apresentação, conduzida pela representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em que foi abordado contribuições quanto à evidência clínica. Nesse tópico, foi reforçado os potenciais benefícios das tecnologias avaliadas, especialmente quanto à melhora da qualidade de vida do paciente e a comodidade posológica. Também foi destacado que há uma necessidade não atendida no Sistema Único de Saúde (SUS) para justificar o uso desses medicamentos, e que a incorporação deles estaria alinhada com evidências de um estudo de mundo real, entretanto, o artigo que descreve tal cenário não foi incluído no relatório pois não atendia ao critério de elegibilidade. Também foi destacado limitações do lenvatinibe, com

questionamentos sobre a análise do risco de viés feita pelos pareceristas e a análise secundária com administração com dose menor do medicamento. Os pareceristas informaram que julgaram os estudos e apresentaram as justificativas para cada ponto de fragilidade apontado. A administração de uma dose menor do medicamento foi questionada e foi informado pela parecerista que aquela que era uma análise complementar secundária, conduzida apenas por sugestão de especialistas e como ajuste de dose, segundo preconizado pela bula do medicamento e que não interferiu nos resultados apresentados.

Quanto às contribuições para o tópico “Estudos econômicos”, a consulta pública retornou com um questionamento sobre a ausência de medicamentos genéricos no modelo submetido (justificado pela escolha dos pareceristas em se basear no menor preço do medicamento encontrado no Banco de Preço em Saúde - BPS), sobre a faixa etária adotada no modelo (justificada pelo uso das faixas etárias dos estudos de revisões sistemáticas, pela a idade em que os pacientes são comumente acometidos pela doença, balizando também pela estimativa de vida da população brasileira) e sobre a necessidade de especificação do grupo de pacientes a serem tratados. Por fim, ainda no tópico de “Estudos econômicos”, a Empresa Bayer (fabricante do sorafenibe) propôs um novo valor para a tecnologia, de R\$ 48,88 por comprimido e, dessa forma, o impacto orçamentário foi reanalisado pelos pareceristas considerando o novo valor. Assim, o RCEI QALY ganho passou de R\$ 268,243 para R\$ 187,337 e o RCEI AV ganho passou de R\$ 152,254 para R\$ 106,332. A empresa também refez as análises da sobrevida para recalcular as razões de custo-efetividade e apresentou os valores, sendo agora de R\$ 310,758/QALY ganho e R\$ 252,088/AV ganho. Ambos os valores superam o limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde, sendo essa, portanto, uma tecnologia não custo-efetiva. Foi destacado também que os valores obtidos pela empresa foram diferentes daqueles encontrados pelos pareceristas, pois a Bayer só incluiu os custos de melhor cuidado de suporte para o comparador do modelo, sem incluí-lo no braço da intervenção. O supracitado limiar de custo-efetividade foi questionado pela empresa, alegando que esse deveria ser atualizado anualmente conforme variação do produto interno bruto per capita brasileiro.

Como considerações finais, foi apresentado que 94% das contribuições eram discordantes da recomendação preliminar da Conitec, que as contribuições recebidas quanto às evidências científicas destacaram os benefícios clínicos das tecnologias (assistir uma população desassistida, sobre a existência de diretrizes e estudo nacional indicando o uso das tecnologias), que não houve incorporação de novas evidências que alterassem os resultados encontrados, que era necessário negociações de desconto pelo fabricante (sorafenibe) e que a RCEI ainda permanecia acima do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec.

No plenário da Conitec, foi perguntado aos pareceristas sobre os medicamentos como segunda linha de tratamento e foi respondido que essa modalidade não foi considerada no modelo confeccionado, pois tais medicamentos foram considerados apenas como primeira linha de tratamento. Também foi explicitado pelos especialistas a necessidade de tratamento para a patologia, já que não há nenhum tratamento medicamentoso atualmente. Foi informado que o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi reduzido com a nova proposta de R\$ 30 M para 16 M considerando o *market share* de 10 a 50%. Dessa forma, o plenário delibera

unanimemente recomendação desfavorável à incorporação dos medicamentos em virtude da ausência de desconto que coubesse no orçamento do SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 8 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, parecer desfavorável à incorporação do sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Apreciação das contribuições de consulta pública do TSH recombinante para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção de TSH endógeno

Título do tema: TSH recombinante para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção de TSH endógeno

Tecnologia: TSH recombinante

Indicação: tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção de TSH endógeno

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação: NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

ATA: Durante a 132ª reunião do Comitê de Medicamentos da Conitec realizada no dia 07 de agosto de 2024, teve início com a apresentação do retorno de consulta pública nº 35/2024. Esta Consulta Pública contou com 5 contribuições, sendo 3 de profissionais da saúde, 1 interessado no tema e 1 Organização da Sociedade Civil. Todas as contribuições foram contrárias à recomendação preliminar (recomendação de não incorporação). Os pontos trazidos foram que é um “medicamento fundamental para o paciente com câncer de tireoide”, que “deve ser disponibilizado para casos específicos”, que “apresenta escores de qualidade de vida significativamente mais favoráveis”, que “apresenta menor exposição corporal à radiação extratireoidiana”. Quanto a experiência com a tecnologia, três profissionais da saúde relataram efeitos positivos como não produzir hipotireoidismo e melhores desfechos de qualidade de vida. Quanto aos efeitos negativos, não houveram contribuições. Foi relatado o maior risco de recidiva da realização da terapia ablativa com radioiodo. Nas contribuições para a evidência clínica, não foram apresentadas novas evidências que mudassem a síntese de evidência realizada. Em relação à avaliação econômica e de impacto orçamentário, o participante ressaltou

a importância de uma nova proposta financeira. No entanto, não houve proposta por parte de fabricantes ou distribuidores. Assim, não foram identificadas contribuições que justificassem novas análises de síntese clínica e econômica. Foi perguntado ao grupo elaborador se foi possível realizar análises de custo-efetividade e impacto orçamentário com subgrupos prioritários, ao que foi respondido que não foi possível realizar essas análises por falta de evidência científica. A especialista, questionada se haveria um subgrupo específico que se beneficiaria da tecnologia, respondeu que o primeiro grupo prioritário seriam pacientes que não produzem TSH endógeno, seguidos de pacientes com diagnósticos psiquiátricos cujo quadro é descompensado pelo hipotireoidismo, e o terceiro grupo de pacientes prioritários seriam pacientes com comorbidades. No entanto não há evidências publicadas em relação a esses subgrupos. Foi então discutida a necessidade de se discutir um modelo econômico que tenha como comparadores pacientes previamente tratados com iodo radioativo e pacientes não previamente tratados com iodo radioativo, apesar da escassez de evidências robustas. Para a decisão de retirada de pauta para posterior deliberação foi considerada a representatividade parcial do modelo econômico para a indicação proposta, a possível superestimativa da razão de custo-efetividade encontrada e a impossibilidade de se pressupor a custo-efetividade da tecnologia. Foi solicitado, por parte do Plenário, que o grupo elaborador traga análises econômicas adicionais considerando pacientes que não apresentam possibilidade de indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina), onde o uso de rhTSH + posterior uso de radioiodo deve ser comparado a não realização de rhTSH + posterior ausência do uso de radiodo. Assim, o tema foi retirado de pauta para posterior deliberação diante de informações adicionais. Assim, o tema foi retirado de pauta para posterior deliberação diante de informações adicionais.

Apreciação das contribuições de consulta pública do tema: nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática)

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

Tecnologia: nivolumabe

Indicação: Esse medicamento é indicado para o tratamento de indivíduos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática)

Solicitação: incorporação

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

Apresentação: Coordenação de Incorporação de Tecnologias do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (CITEC/DGITS)

ATA: A representante da CITEC iniciou sua apresentação informando sobre a decisão prévia da Conitec (129ª Reunião Ordinária), em que houve recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento devido ao alto custo da tecnologia, a razão de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a representante informou os resultados da consulta pública acerca do tema realizada entre 18/06/24 e 08/07/24. Foram feitas 14 contribuições, sendo que dessas, 13 eram favoráveis e 7 relataram possuir experiência com a tecnologia. Dentre as opiniões favoráveis quanto à incorporação do medicamento, destacaram-se na consulta pública os temas: eficácia e efetividade (pontuação sobre anos de sobrevida e melhora na qualidade de vida), acesso (acesso ao medicamento de forma geral e redução da judicialização), alternativa terapêutica (resposta à demanda não atendida e necessidade de inovação) e câncer como luta/desafio (inclusão de mais um instrumento de tratamento), valor da vida, redução de eventos adversos e recomendações por sociedades médicas. Positivamente, foi relatado que o medicamento melhorava a efetividade, sobrevida e a resposta imunológica, enquanto que os pontos negativos citados foram os eventos adversos, acesso ao medicamento e foi relatado também a ausência de qualquer evento adverso. Também na consulta pública, os participantes relataram sobre as suas experiências com outras tecnologias e as mais citadas foram cisplatina e radioterapia. Os participantes relatam como os efeitos positivos dessas tecnologias a remissão da doença (cisplatina, radioterapia e quimioterapia) e a efetividade, enquanto foi relatado inefetividade e eventos adversos (gerais, especificamente nos ossos e alta toxicidade da cisplatina) como efeitos negativos. Em seguida, foi realizada a segunda apresentação, conduzida pela representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em que foi abordado contribuições quanto à evidência clínica do medicamento em avaliação. Nesse tópico, apenas 7 contribuições possuíam algum conteúdo relacionado à tal evidência que versavam sobre prognóstico desfavorável, necessidades não atendidas e benefícios da imunoterapia. Dentre esses, a empresa fabricante contribuiu e destacou sobre os benefícios clínicos em sobrevida global e qualidade de vida. Também, o Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica destacam o benefício clínicos do medicamento e frisaram sobre o tratamento dos subsítios do câncer de cabeça e pescoço. A Oncoguia destacou os benefícios clínicos e a ausência de alternativas terapêuticas. Desfavoravelmente, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais salientou o alto custo e a necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia do medicamento, bem como a segurança na prática clínica.

Quanto às contribuições para o tópico “Estudos econômicos”, a consulta pública retornou com 6 contribuições, sendo uma delas da empresa fabricante, em que informou que o medicamento é desonerado de ICMS, sendo que o valor do cálculo deve ser reconsiderado para o Preço Máximo de Venda ao Governo 0%, entretanto, em buscas de compras públicas identificou-se um menor valor, que foi utilizado para os cálculos da reanálise. A empresa também sugeriu que fosse considerado para o modelo econômico uma regra de interrupção do

tratamento em 2 anos, como feita na avaliação das agências internacionais de avaliação em tecnologia em saúde, porém, a bula do medicamento indica que a duração da terapia é até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Assim, os pareceristas decidiram por adotar uma curva extrapolada a partir da mediana de tratamento informada em um ensaio clínico randomizado, que resultou numa redução de custos e, conseqüentemente, na RCEI/AVAQ (de R\$ 1.117.615,00 para R\$ 632.845,00). Igualmente ocorreu no impacto orçamentário, que passou de R\$ 1.834.252.142,00 para R\$ 442.495.887,00. Considerando carcinomas de todos os subsítios, havia estimativa de 2.930 pacientes, sendo que o impacto orçamentário acumulado em 5 anos era de R\$ 1.822.865.880,00, porém, considerando o tempo mediano acima explicado, esses mesmos pacientes geraram um impacto orçamentário de R\$ 442.495.887,00. Em contrapartida, avaliando apenas os carcinomas da cavidade oral, laringe, orofaringe e hipofaringe, o quantitativo de pacientes seria de 2.522 e geraria um investimento de R\$ 1.338.456.238,00, porém, considerando o tempo mediano de uso do tratamento nesses mesmos pacientes, o custo do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 380.859.824,00. Como considerações finais, foi destacado a ausência de alternativas terapêuticas satisfatórias e benefícios do medicamento, necessidade de ajuste na população para cálculo do impacto orçamentário e alteração na forma de mensurar o tempo de tratamento, e a consequência de realizar-se uma reavaliação econômica.

Por fim, no plenário da Conitec foi reforçado pelo especialista a importância do tratamento para ganho de sobrevivência nesses pacientes. O plenário destacou a ausência de proposta de desconto da empresa proponente e de outras empresas forma geral. Também pontuaram que a população teve pouca participação na consulta pública. Finalmente, o plenário delibera por unanimidade recomendação desfavorável à incorporação do medicamento em virtude do valor do medicamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 8 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, parecer desfavorável à incorporação do nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática).

Apreciação das contribuições de consulta pública do cetuximabe ou pembrolizumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático;

Título do tema: Regimes de tratamento com cetuximabe ou pembrolizumabe para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático

Tecnologia: Cetuximabe associado à quimioterapia; pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia.

Indicação: Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático.

Solicitação: Incorporação.

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

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

O participante do NATS (núcleo de avaliação em tecnologia de saúde) apresentou o retorno da consulta pública. O período de consulta pública foi entre 18 de junho e 8 de julho de 2024. Um total de 93 contribuições válidas foram recebidas durante a análise qualitativa, sendo 99% a favor da incorporação da tecnologia. As categorias utilizadas para análise incluíram efetividade, aumento da sobrevida do paciente, melhora da qualidade de vida, necessidade de opções terapêuticas adicionais e equidade e acesso em relação à efetividade e sobrevida do paciente. Um profissional de saúde expressou sua opinião de que os tratamentos com cetuximabe ou pembrolizumabe trazem benefícios para pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço. Foi discutido o uso para pacientes com câncer de tireoide metastático. Esses pacientes geralmente têm um prognóstico reservado com uma sobrevida mediana global de cerca de 8-10 meses com quimioterapia sozinha. O cetuximabe além de melhorar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, contribui significativamente para a sobrevivência desses pacientes, especialmente em casos de câncer de cabeça e pescoço que muitas vezes afetam funções vitais como comer e falar. Ressaltou-se a necessidade de mais opções de tratamento para o câncer de tireoide metastático, e a adoção dessa terapia inovadora no sistema público de saúde brasileiro garantirá que os pacientes tenham acesso aos melhores cuidados possíveis. Os benefícios clínicos do cetuximabe incluem uma taxa de resposta que melhora a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo os tumores ou controlando a doença, resultando em menos sintomas associados à neoplasia, como dor, sangramento, infecção e limitação funcional. Embora existam efeitos negativos, eles são gerenciáveis com a ajuda de uma equipe especializada. A acessibilidade foi identificada como um desafio devido à natureza autóloga do tratamento e observou-se a ausência de outros aspectos negativos, exceto aqueles relacionados à própria neoplasia. A CP mostrou opinião sobre a toxicidade da Cisplatina e sua contribuição para problemas de saúde a longo prazo, como osteopenia, comprometimento metabólico e perda dentária. A CP identificou 16 das 93 contribuições com evidências clínicas e nove com estudos econômicos, com foco nos benefícios da tecnologia e na questão dos subsídios. Os estudos consideraram principalmente pacientes com carcinoma orofaríngeo oral, hipofaringe e câncer de laringe. Os dados dos ensaios clínicos da Sociedade Brasileira do Câncer e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica indicaram que 85% dos pacientes seriam PDL1-positivos. Entretanto, há uma incerteza significativa quanto à aplicabilidade desses achados à população brasileira. Na CP, o fabricante de Pembrolizumabe sugeriu ajustes nas curvas de sobrevida e de sobrevida livre de progressão, mas estas não foram consideradas, uma vez que as evidências utilizadas foram indiretas. A empresa também forneceu novos valores de utilidade para as populações brasileiras, que foram adotados para

tornar as análises mais aplicáveis ao contexto local. Além disso, as empresas sugeriram ajustes no horizonte de tempo de uso do tratamento e no compartilhamento de doses, mas estas não foram implementadas. A análise de subgrupos para pacientes com câncer bucal também foi sugerida. A comparação inicial das taxas de cura e as razões incrementais de custo-efetividade para cada comparação, como cetuximabe ou pembrolizumabe em monoterapia e Pembrolizumabe com quimioterapia, foram revistos devido aos ajustes nos valores de utilidade e duração do tratamento. Na sequência a técnica do NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz(HAOC), discutiu a análise do impacto da incorporação de certos tratamentos contra o câncer no SUS. A análise considerou o impacto sobre os pacientes e estimou uma redução nos casos incidentes de 5.800 para 5.044 por ano. O uso da duração do tratamento também foi ajustado e a relação custo-efetividade variou dependendo do cenário. Por exemplo, o custo variou de 596 milhões a 1,5 bilhão de reais quando todas as intervenções foram incluídas. A análise também removeu o custo do teste PDL1, uma vez que o fabricante do pembrolizumabe fornece-o gratuitamente através de um programa de teste. A recomendação foi fazer com que a incorporação de esquemas com pembrolizumabe fosse exclusiva para pacientes PDL1-positivos, enquanto o cetuximabe seria reservado para pacientes PDL-negativos. O estudo “Extreme”, que avaliou 88 pacientes, mostrou que aqueles com câncer de cavidade oral tiveram piores resultados com quimioterapia isolada e melhores resultados com a combinação de cetuximabe. A recomendação de Nice aplica-se especificamente a pacientes cujo câncer se originou na cavidade oral. Os dados do ensaio clínico motivaram o fabricante a fazer essa contribuição, sugerindo que esse grupo de pacientes se beneficiaria mais em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A relação custo-efetividade incremental para esses pacientes foi de R\$116.368 por ano de vida útil ajustada pela qualidade (QALY). Na sequência a representante dos Nats questionou se a divisão dos estudos com subgrupo teria sido demandada pelo Sus, sendo respondido que havia sido sugestão do fabricante, sendo explicado pela representante do Nats que se tratava de análise não foi priorizada por especialistas, e a demanda era interna, não da empresa. Embora os resultados tenham sido melhores para o subgrupo menor, a demanda por incorporação foi alta. O representante do Conselho Nacional de Saúde – CNS levanta necessidade de envolvimento da empresa e o impacto potencial nos preços. A discussão se deu sobre a análise de subgrupo para incorporação, o que vai contra as recomendações de especialistas. A representante do Conselho Nacional de Justiça-CNJ alerta sobre o fato de que os especialistas pediram algo diferente, e o fabricante que é o proprietário do rótulo, para que eles pudessem restringi-lo ao grupo sugerido, conclui que se trata de uma situação complexa e precisam ser cautelosos sobre esses precedentes. A discussão continuou sobre a demanda pelo uso de Cetuximabe e Pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma da cabeça e pescoço. Os membros debateram as evidências insuficientes apresentadas em análises anteriores e a alta relação custo-efetividade, que não atendeu aos parâmetros estabelecidos. Embora alguns membros sugerissem reavaliar a evidência e o preço, o consenso foi de recomendação desfavorável.

Recomendação Final: Através do registro de deliberação nº916/2024, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação DESFAVORÁVEL dos regimes de tratamento com cetuximabe ou pembrolizumabe para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático. (relatório de recomendação 919)

Apreciação das contribuições de consulta pública da ampliação de uso do romosozumabe e reavaliação da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave

Título do tema: Avaliação Econômica da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em; homens; em pacientes usando glicocorticóides; pacientes com IAM; e pacientes com AVC

Tecnologia: Teriparatida (Fortéo®)

Indicação: Tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas em: homens; pacientes em uso de glicocorticóides; pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM); e pacientes com acidente vascular cerebral (AVC)

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda (romosozumabe) e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) (reavaliação da teriparatida).

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

ATA: Teve início com a apresentação dos representantes da empresa Amgen no qual apresentaram os benefícios do Romosozumabe, enfatizando suas vantagens terapêuticas e econômicas sobre a Teriparatida. Destacaram que o Romosozumabe, uma medicação imunobiológica segura e eficaz, tem um programa clínico robusto, e todos os estudos publicados mostram resultados extremamente positivos em relação à redução do risco de fratura óssea. Concluíram que as vantagens levam a uma melhor adesão e eficácia geral do paciente, além disso, foi discutido o impacto de Romosozumabe na densidade mineral óssea. Em seguida apresentaram um estudo comparando a eficácia e a relação custo-efetividade do Romosozumabe e teriparatida em mulheres. Enfatizaram que o preço oferecido pela Amgen para Romosozumabe em outubro de 2022 permaneceu inalterado, e foi o menor preço praticado pela administração pública, ao final apresentaram que a terapia com Romosozumabe era menos onerosa, mais conveniente e ofereceu um impacto mais significativo nos pacientes e na administração pública. Em seguida apresentou o potencial impacto financeiro da substituição de Teriparatida por Romosozumabe, chegando a mostrar vários cenários, enfatizando que o benefício financeiro dependeria da taxa de penetração e do uso da tecnologia. Logo após foi dada a fala aos representantes da empresa Lilly que reconheceu o trabalho da Conitec na incorporação de Romosozumabe,

uma terapia anabólica para mulheres pós-menopáusicas de alto risco de fratura, no SUS, no entanto se levantou preocupações sobre o atendimento à população de mulheres com alto risco de fratura, já que a teriparatida e Romosozumabe têm mecanismos distintos de ação, segundo a empresa, a restrição do uso de teriparatida em relação ao benefício do tratamento já iniciado não seria substituído pela incorporação de Romosozumabe. Após foi abordado sobre aspectos econômicos e a evolução nos preços e descontos aplicados. Ao término da fala, a representante do Departamento de Gestão e incorporação de tecnologias em saúde-DGITS perguntou se o preço proposto seria mantido se houvesse uma restrição ao seu uso. A resposta foi que seria mantido. O representante do Nats da Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ passou então para a o retorno da consulta pública sobre a ampliação do uso de Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave. Das 348 contribuições recebidas, 99% expressaram uma opinião favorável a esta decisão. A maioria dos contribuintes foram profissionais de saúde, sendo 75% do sexo feminino, branco e residente na região Sudeste, com idade entre 40 e 59 anos. Os principais argumentos para a incorporação foram o aumento do acesso e redução de custos, bem como menos internações pelo sistema de saúde e pacientes. Mulheres com mais de 50 anos e organizações sociais também contribuíram, enfatizando a melhoria do acesso e a redução dos riscos para esse grupo demográfico. A opinião pública para o uso da teriparatida também foi favorável, uma vez que foi incorporada em julho de 2022 e aceita pela Conitec. Logo o foco foi na relação custo-efetividade de diferentes tratamentos para pacientes que utilizam altas doses de corticoides. O estudo mostrou que a teriparatida foi menos custo-efetiva para populações mais idosas acima de 70 anos, em comparação com outros tratamentos. A especialista da Sociedade Brasileira de Reumatologia, falou sobre a inclusão de Romosozumabe, enfatizou a importância de discutir inclusões em vez de exclusões e a necessidade de considerar pacientes de alto risco, não apenas aqueles com mais de 70 anos com duas ou mais fraturas, expressou preocupação em restringir o Romosozumabe a um pequeno grupo de pacientes, defendeu a manutenção da Teriparatida e a expansão da apresentação de Romosozumabe no PCDT para beneficiar mais pacientes. Na sequência foram comparados os Parâmetros Econômicos de dois medicamentos, romosozumabe e teriparatida. Após nova apresentação do cenário econômico. Após um breve resumo da diretora da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS, o Comitê de Medicamentos discutiu a potencial ampliação do uso do romosozumabe, medicamento atualmente aprovado para uso no SUS para indivíduos com mais de 70 anos de idade. A expansão proposta reduziria o limite de idade para 50 anos. O comitê debateu sobre manter ou remover a indicação de teriparatida para essa expansão, já que os estudos clínicos para o Romosozumabe na população relevante ainda não foram concluídos. Foi questionado se valeria a pena manter o nicho de Teriparatida, uma vez que uma alternativa mais econômica e conveniente estaria disponível em breve. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS levantou preocupações sobre as possíveis consequências da remoção da disponibilidade atual da Teriparatida. O representante do Departamento de atenção farmacêutica-DAF explicou sobre o histórico da teriparatida, mostrando que na comparação o

romosozumabe mostra-se superior. O representante do Conselho Nacional de saúde-CNS expressou seu apoio à concorrência no mercado, afirmando que a ausência de concorrência dificulta a redução dos preços. Ele também mencionou que a aprovação da teriparatida foi baseada em uma análise de custo-efetividade que não foi cumprida, e que a análise deveria ser entre a teriparatida e Romosozumabe como terapias iniciais ou tratamentos padrão para a população. Outra representante do CNS falou sobre o cenário real de pacientes com osteoporose no Brasil, já que algumas secretarias estaduais de saúde pararam de aceitar novos pacientes devido à incorporação da teriparatida e isso tem impactado o acesso dos pacientes e também para as secretarias, sendo o desafio definir o nicho para a teriparatida e priorizar sua aquisição nos níveis estadual e federal para permitir que os pacientes tenham acesso a ambas as tecnologias. A judicialização em curso e a falta de acesso aos pacientes no território também resultam em um impacto orquestrado que não se reflete nessa discussão. Os membros reconheceram a complexidade do tema e concordaram que este exigia uma discussão mais aprofundada. Passou-se a discutir as relações de preços obrigatórias e negociadas. A discussão também abordou os riscos e custos potenciais envolvidos tanto para a empresa quanto para a Secretaria de Estado, bem como o impacto no sistema judicial geral. O representante do CONASEMS explicou que, embora a Teriparatida não tenha sido aprovada como um tratamento econômico inicialmente, foi posteriormente aprovada com uma expansão de sua indicação. A comparação entre os dois medicamentos foi proposta por Amgen, mas não existe estudo direto comparando Romosuzumabe e Teriparatida. Também menciona que diferentes agências reguladoras têm opiniões divergentes sobre a relação custo-efetividade do Romosuzumabe e da Teriparatida. A discussão também aborda a importância de entender a relação custo-efetividade de um medicamento e o papel tanto da indústria quanto dos pacientes no processo de tomada de decisão no Conitec. O encontro conclui com a necessidade de reavaliar a inclusão de Romosuzumabe e Teriparatida no tratamento da osteoporose no novo cenário em que a Conitec estabeleceu um limiar de custo-efetividade. A representante da expressou sua percepção de que, com os dados apresentados, seria benéfico expandir o uso de Romosuzumabe devido à relação custo-efetividade e potenciais indicações futuras. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES abordou em sua fala a relação de desincorporação, concluiu enfatizando a necessidade de menor timidez nas discussões sobre tecnologia desincorporação e incentivando as empresas a apresentar propostas robustas para evitar a manutenção de tecnologias dispendiosas no sistema. A fala foi apoiada por diversos representantes. Logo em seguida o representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, opinou no sentido de esclarecer que as empresas muitas vezes avaliam o mercado global e podem abandonar um produto se não for lucrativo a longo prazo. A representante do CNS manifestou preocupação sobre uma população que não seria assistida no protocolo até que houvesse novas indicações do Romosuzumabe. Embora a diferença de custo possa não ser uma questão significativa, o desafio reside no fato de que os pacientes já estão recebendo a medicação e removê-la da lista exigiria uma consideração cuidadosa, reconheceram que este é um cenário complexo, mas não tão complicado quanto outros tratamentos com durações de uso mais longas. O grupo então discutiu a

incorporação ou exclusão de Teriparatida da lista sendo sugerido a abertura de uma votação sobre a possibilidade de apoiar a Teriparatida para um subgrupo específico de pacientes que não respondem a Romosozumabe, sendo assumido um consenso em favor da exclusão da Teriparatida, uma vez que sequer o produto chegou a entrar verdadeiramente no SUS. Aprovou-se também a expansão da cobertura de Romosozumabe.

Recomendação Final: Através do registro de deliberação nº917/2024, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação FAVORÁVEL pela ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave (relatório de recomendação 920) Também através do registro de deliberação nº918/2024, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por maioria pela recomendação FAVORÁVEL pela exclusão da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave (relatório de recomendação 921)

Apresentação das contribuições de consulta pública do inotersena para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença.

Tecnologia: Inotersena nonadecassódica.

Indicação: Tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio 2, em pacientes adultos.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.

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, discutiram e, por unanimidade, deliberaram que a recomendação preliminar fosse desfavorável. Levaram em consideração as incertezas identificadas na análise da evidência e na avaliação econômica e que, em conjunto ao impacto orçamentário, os resultados obtidos são incompatíveis com critérios razoáveis de incorporação.

Consulta Pública (CP) nº 24/2024: Disponibilizada no período de 24 de maio a 12 de junho de 2024.

Apresentação: Representantes da empresa demandante e colaboradores do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A representante da empresa lembrou o ano de registro do inotersena no Brasil, em 2021, e a submissão previamente realizada junto à Conitec, em 2022, destacando que o pleito anterior considerava os pacientes

não respondedores ao tafamidis ou os pacientes em estágio 2 e que no pleito atual considera somente os pacientes em estágio 2; reforçou que o SUS ainda não disponibiliza um medicamento específico para os pacientes em estágio 2 do PAF-TTR; rememorou o estudo pivotal e os dois estudos de extensão que demonstram a eficácia do inotersena de forma constante e independente do momento de início de uso, inclusive em pacientes em estágio 2; ressaltou o estudo de mundo real com pacientes brasileiros que demonstrou a efetividade e a segurança do inotersena ao longo de seis anos, e salientou que a empresa disponibilizará o programa de atendimento e monitoramento em amiloidose hereditária (AMAH), que inclui a realização de exames e apoio de profissionais de saúde, a todos os pacientes do SUS em uso de inotersena e seus respectivos cuidadores e de forma gratuita, enquanto o medicamento permanecer incorporado. O representante da empresa enfatizou o compromisso da empresa em manter o desconto proposto de 49%, considerando o preço atual do medicamento, em caso de incorporação, independente da aquisição por meio de importação ou compra local, o que corresponde ao menor preço do inotersena praticado no mundo; recordou o ganho de 6,48 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) do inoternesena em relação ao melhor cuidado de suporte apontados na avaliação econômica (AvE), que utilizou parâmetros conservadores, e a estimativa aproximada de R\$ 57,0 milhões no primeiro ano em uma possível incorporação do inotersena na análise de impacto orçamentário (AIO) e enalteceu as contribuições na CP nº 24/2024, exemplificando algumas participações, como as de Secretarias Estaduais de Saúde, a de Associação Médica e a de Universidade Federal, apoiando a incorporação do inotersena. Questionado, o representante da empresa afirmou que foi assinado um contrato com o MS no valor de R\$ 91,0 milhões para o fornecimento de inotersena pelo prazo de um ano, que estima atender cerca de 43 pacientes com a mesma indicação supracitada, e que, em caso de incorporação do medicamento, o percentual de desconto proposto na submissão também incidirá sobre o valor de qualquer contrato vigente. O colaborador do ISC/UFBA lembrou a recomendação preliminar da Conitec; informou que foram recebidas 973 contribuições, que 950 foram favoráveis à incorporação e que 176 afirmaram ter experiência com a tecnologia. Na análise qualitativa das contribuições, destacou que as participações fundamentaram como principais argumentos favoráveis à incorporação a efetividade do inotersena, a ausência de alternativa terapêutica para a indicação proposta, o diagnóstico tardio, a judicialização e o direito à saúde e o dever do estado; realçou a efetividade e a qualidade de vida como aspectos positivos e facilidades e a ausência de aspectos negativos, a necessidade do monitoramento laboratorial e o acesso, com base no custo, como aspectos negativos e dificuldades na experiência com a tecnologia; apontou o tafamidis como a principal experiência com outras tecnologias, que teve a qualidade de vida e a melhora do quadro clínico como aspectos positivos e a ausência de efetividade e a necessidade de outra opção terapêutica para a maioria dos pacientes como aspectos negativos, e relevou a efetividade do inotersena nas evidências clínicas e a perda de funcionalidade e de valor social dos pacientes devido à PAF-TTR, além do custo da tecnologia, nas evidências econômicas. O colaborador do DGITS, em sua análise técnico-científica das contribuições, ressaltou o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida com o uso da tecnologia, a autoadministração do inotersena, a

ausência de plaquetopenia no monitoramento, a ausência de tratamento no estágio 2 da PAF-TTR no SUS, o consenso dos médicos brasileiros quanto ao uso do inotersena e a ação do medicamento proposto na perda de deambulação; evidenciou o posicionamento favorável pela incorporação do inotersena da Academia Brasileira de Neurologia e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que enfatizaram a eficácia e a segurança da tecnologia, e de algumas Secretarias Estaduais de Saúde, que lembraram dos pacientes que atendem e dos custos com o medicamento, inclusive em decorrência da judicialização; informou que, entre as oito referências anexadas, dois novos trabalhos foram juntados às evidências clínicas, corroborando a eficácia e a efetividade do inotersena ao longo de cerca de três anos, inclusive com a inclusão e a participação de pacientes brasileiros em um dos estudos, e com dados de eventos adversos que sugerem um perfil de segurança aceitável, e rememorou a contribuição da empresa demandante no que tange às evidências clínicas, que menciona o Programa AMAH e a segurança favorável do inotersena. Na AvE, ressaltou a permanência da ausência de transparência nas probabilidades de transição entre os estados de saúde, e das elevadas razões de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) após a contribuição do demandante, apesar das justificativas apresentadas pelo demandante. Na AIO, indicou que os valores estimados e apresentados durante à apreciação inicial do tema permanecem os mesmos, de cerca de R\$ 57,0 milhões no primeiro ano e R\$ 328,0 milhões ao final de cinco anos para uma população anual de aproximadamente 68 a 89 indivíduos, apesar das justificativas apresentadas pelo demandante, como a ausência de dados que pudessem auxiliar na composição da população por demanda aferida, o que mitigaria a possível subestimação populacional pelo método epidemiológico. O colaborador do DGITS ainda mostrou que o número de pacientes em uso de inotersena no País em 2024 já seria de aproximadamente 118, com base no cálculo do demandante para estimar os 43 pacientes em uso do inotersena, por meio do contrato vigente com o MS, e nos quantitativos informados pelas Secretarias Estaduais de Saúde em suas contribuições na CP nº 24/2024, o que elevaria o impacto orçamentário para cerca de R\$ 99,0 milhões no primeiro ano e R\$ 559,0 milhões ao final de cinco anos. A médica especialista convidada pelo DGITS ponderou que os possíveis 118 pacientes em uso do inotersena compreendem indivíduos distintos da indicação proposta, como pacientes do estágio 1 do PAF-TTR que não respondeu ao tafamidis, que também estaria indicado, mas que não seria estágio 2, como proposto na demanda atual. Assim, enfatiza a necessidade do inotersena para os pacientes em estágio 2 e sugere maior controle ao disponibilizar a tecnologia. Questionada, a médica concorda que os pacientes em estágio 1 tende a evoluir para o estágio 2 ao longo do tempo. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec refletiu sobre: (i) o impacto econômico do inotersena na recomendação; (ii) a relação do benefício apresentado pelo medicamento frente ao seu custo; (iii) a razoabilidade na hipótese de subestimação dos indivíduos que utilizariam o inotersena, principalmente quando se considera os pacientes oriundos da judicialização e (iv) a permanência das probabilidades na AvE que não possuem referências publicadas, dificultando a sua verificação. Por fim, o tema foi colocado em votação: a representante do CNS foi favorável à incorporação e

os representantes da SECTICS, da SAES, da SGTES, da ANS, da Anvisa, do CONASS, do CONASEMS, do CFM e dos NATS foram desfavoráveis à incorporação.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença. Considerou-se as incertezas das probabilidades de transição entre os estados de saúde aplicadas na avaliação econômica e da estimativa de indivíduos que utilizariam o inotersena com a sua incorporação, além da elevada razão de custo-utilidade incremental encontrada e do impacto orçamentário apresentado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 919/2024.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cecilia de Sá Campello Faveret	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS

Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS

08 de agosto de 2024

Apreciação inicial das Insulinas análogas de ação rápida para diabetes mellitus tipo 2

Título do tema: Análogos de insulina de ação rápida para pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2

Tecnologia: Análogos de insulina de ação rápida

Indicação: Ampliação

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

Apresentação: Técnicos do DGITIS e do NATS-INC

A apresentação foi iniciada com uma fala introdutória da dificuldade na elaboração do relatório técnico, devido a falta de informações robustas pelos técnicos do NATS-INC e que ao final da apresentação houvesse uma discussão para determinação das entradas (input) de informações. Técnica declarou não ter conflito de interesse com a matéria, e iniciou sua fala contextualizado a tecnologia em relação a epidemiologia do diabetes mellitus tipo 2, e que as tecnologias são indicadas para pacientes que não conseguem atingir os níveis recomendados de insulina sanguíneo por mudança de estilo de vida e hipoglicemiantes orais. Atualmente no SUS estão disponíveis as insulinas convencionais NPH e regular que se diferenciam em função do tempo de ação e que a principal reação adversa é a hipoglicemia que elas podem causar e portanto, a vantagem dos análogos de insulina tem como diferença a melhora da farmacocinética, que são classificadas de acordo com a duração de sua ação curta, longa e ultralonga e que nesta pauta serão discutidos os de ação curta, lispro, asparte e a glulisina. Então foi apresentado o PICO da pesquisa, clareando o cenário em discussão, de pacientes com diabetes do tipo 2, Intervenção os análogos de ação rápida e o comparador a insulina regular e os desfechos de nível de hemoglobina A glicada (HbA1c), glicemia em jejum, ocorrência de eventos de hipoglicemia totais, graves e noturnos e segurança. Na busca da literatura foram identificadas 2 revisões sistemáticas com metanálise em rede. A primeira foi uma metanálise da Cochrane de 2018, de ensaios clínicos randomizados

que não encontrou diferenças significativas para HbA1c, episódios de hipoglicemia não grave ou mortalidade por todas as causas. O segundo foi uma metanálise em rede, Mannucci e cols. 2021 que também não identificou diferenças significativas. Em relação a avaliação econômica, foi realizado uma análise de custo-minimização. Os custos entre a insulina regular e os análogos são similares, mas a posologia entre pacientes pode variar muito e após discussão com especialistas chegaram a uma dose diária média de 10 UI, a insulina regular com custo anual de R\$ 157,75 e das insulinas análogas R\$200,39. Ponto frisado é que o peso estimado poderia sofrer alterações, pois foi utilizado um peso médio de 68 kg e que alguns especialistas acham que o peso médio é mais próximo de 80 kg e assim o uso estimado subiria para 16 UI diários. Para análise do impacto orçamentário (AIO), a estimativa populacional foi estimada pelo método epidemiológico com horizonte temporal de 5 anos. A população elegível para o uso dos análogos da insulina foi estimada e dois cenários de market-share foram simulados, um iniciando com 30%, depois subindo para 50%, e se mantendo em 85% nos 3 anos seguintes e outro mais agressivo que inicia com 90% e já no segundo ano 100% dos pacientes estariam fazendo uso dos análogos da insulina. Desta forma, a AIO mostrou um incremento de no cenário base de aproximadamente R\$150 milhões no acumulado de 5 anos e de aproximadamente R\$ 217 milhões no cenário alternativo no acumulado de 5 anos. As agências de recomendação internacionais como o NICE e o CADTH recomendam considerar o uso dos análogos da insulina. A técnica finalizou com as considerações finais enfatizando que as evidências mostram que não há diferença entre a insulina regular e os análogos da insulina, a avaliação econômica mostrou um incremento nos custos, mas que os resultados da avaliação econômica apresentam incerteza devido a variabilidade das doses, e parâmetros epidemiológicos da população.

Na sequência foi apresentado o monitoramento do horizonte temporal (MHT), que identificou o Afrezza® que tem 2 ensaios clínicos em fase 3 e 4 completos com registro na ANVISA (2019), FDA (2014) e EMA sem registro. Além disso o NICE e o CADTH não fizeram avaliação.

Na sequência, houve a fala da perspectiva do paciente, que se inscreveu através da chamada pública, relatou que foi indicada ao uso de insulinas após dieta bem restrita a carboidratos e não pode continuar se exercitando. Relatou que quando mudou para o análogo das insulinas teve uns 3 dias com uma sensação de ansiedade aumentada, mas que depois disso melhorou e que hoje está muito adaptada ao uso delas e relatou que tem 1,70, 58 kg e faz uso de 6UI atualmente, e quando vai comer algo diferente precisa usar mais 1 ou 2 doses.

Foi aberto a perguntas, e a paciente foi questionada se tem dificuldade de acesso as insulinas e respondeu que no caso dela não, que ela tinha muito controle sobre as aquisições. Também foi colocado pelo plenário que estranhava a não diferença encontrada nos estudos e que na prática que ela acompanha, que há um descontrole muito grande da glicemia e que o manejo é muito importante para que os análogos da insulina funcionem bem e a paciente relatou que sim, que conhece casos que estão mal orientados e usou a frase “a menina come para a insulina e não usa a insulina para poder comer” e que a educação ao diabetes é mais importante que o tipo de tecnologia. Também foi solicitado que a paciente falasse de como é a rotina de cuidados dela e se ela tinha como relatar a sua experiência em relação a outros pacientes em relação ao

autocuidado. Paciente relatou que sua família toda é celíaca e que a maioria tem diabetes, e fez um relato sobre os cuidados de sua mãe que no início ela não sabia se cuidar e estava com uso de insulina muito alta, “alimentando a insulina”, e que depois com muito estudo de autocuidado, o uso de insulina diminuiu e atualmente está bem regulada, e fez o relato dos seus próprios cuidados enfatizando o controle e o autoconhecimento de como regular glicemia com os remédios e a dieta. Questionada sobre seu custo mensal, a paciente respondeu que deve gastar próximo de R\$500,00 de seus recursos privados. Ainda foi pedido que a paciente imaginasse um cenário que tudo estivesse funcionando, quanto que a responsabilidade seria do paciente no seu autocuidado. A paciente respondeu que não deveríamos responsabilizar o paciente, pois existem muitos aspectos envolvidos nisso, como falta de informação sobre alimentos, poder de compra de comida, política de impostos sobre alimentos para melhor acesso aos alimentos e incentivo aos exercícios no dia a dia. Outro ponto discutido, foi em relação a educação sobre os carboidratos, seguido de um relato pessoal que não conseguiu esta informação no SUS e nem na saúde complementar, somente em uma organização não governamental (ONG). A paciente relatou que trabalha envolvida com pacientes celíacos e com diabetes e que conhece poucos pacientes que conseguiram orientação clara sobre o autocuidado com o consumo dos carboidratos e que isso não se aprende em uma ou duas consultas e sim após meses de conscientização.

Seguiu-se com a apresentação da pauta 4. Apreciação inicial dos análogos de insulina de ação prolongada para diabete melito tipo 2 e uma longa discussão que foi realizada em conjunto ocorreu sobre o processo de aquisição e não pela eficácia, que se mostrou a mesma, e em relação as insulinas análogas de ação rápida, como já há equivalência no preço em relação a insulina humana, e que não é uma transição e sim uma ampliação no sentido de não ocorrer o desabastecimento. Foi discutido que a incorporação poderia estar vinculada a uma condicionante ou de forma muito clara ao contexto e que a estratégia do SUS é a insulina humana e não aos análogas, e que a incorporação seria uma estratégia de um plano B para prevenir o desabastecimento. Além disso, também houve as falas de que é muito importante e que fique claro no relatório que não houve superioridade das tecnologias e que é uma estratégia para uma prevenção ao desabastecimento do cenário atual. Também foi pontuado que as insulinas análogas de ação rápida já estão sendo compradas com o preço similar a insulina humana, insulina regular. Ainda discutido pelo CONASS, que deveria ser incorporado sem critérios de elegibilidade, já que o preço era o mesmo, pois poderia criar desigualdades. Desta forma, como todas as falas foram no sentido favorável a incorporação, o Plenário seguiu de forma favorável a incorporação da insulina análoga de ação rápida, e que não seria uma troca, seguindo com as duas insulinas humanas e análogas e que é importante que se mantenha esta relação de preços similares, pois não há superioridade, e que esta é uma situação de desabastecimento. Desta forma, para que não seja aberto qualquer precedente de uma tecnologia sem superioridade seja negociada e ou substituída por um preço maior que a anterior, e assim, discutiu-se a colocação de algum critério para que ocorra uma substituição por uma tecnologia mais cara. Mais uma vez, foi levantado a importância de que fique claro para a sociedade de que a decisão de incorporar as insulinas análogas não é uma transição tecnológica e sim uma

estratégia de complementar um possível desabastecimento das insulinas humanas e evitar a necessidades de compra de tecnologias sem registro no País e então amadurecer a proposta de incorporação de como será realizada a condicionante de compra e que a estratégia do SUS é o uso da insulina humana e não da análoga. Desta forma, entendeu-se que a colocação de condicionantes, no momento, não era prudente, mas que as diversas observações e discussão que foram feitas, seriam colocadas no relatório desta recomendação preliminar.

Recomendação inicial: Os membros do Plenário, presentes na 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram, por decisão unânime, com recomendação final favorável à incorporação ao SUS das insulinas análogas de ação rápida para pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Apreciação inicial dos análogos de insulina de ação prolongada para diabete mellitus tipo 2

Título do tema: Análogos de insulina de ação prolongada para pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2

Tecnologia: Análogos de insulina de ação prolongada

Indicação: Ampliação

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

Apresentação: Técnicos do DGITS e do NATS-INC

A apresentação foi iniciada, pulando a introdução, pois era a mesma da pauta anterior indo direto para a fala da tecnologia, análogos da insulina, e que seriam três, glargina, determir e a degludeca, mostrando as diferenças entre elas, que a glargina e a determir tem início de ação entre 1 e 4 horas, sem pico de ação e duração de 18 a 24h, e a degludeca tem início de ação bem rápida menor que 1h, sem pico de ação e de duração ultralonga de até 42 horas. Então foi apresentado o PICO da pesquisa, clareando o cenário em discussão, de pacientes com diabetes do tipo 2, Intervenção os análogos de ação prolongada (glargina, determir e degludeca) e o comprador a insulina NPH, e os desfechos de nível de hemoglobina A glicada (HbA1c), glicemia em jejum, ocorrência de eventos de hipoglicemia totais, graves e noturnos e segurança. Na busca da literatura identificou 1 revisão sistemática com metanálise em rede. A metanálise em rede, Dehghani e cols. 2024 identificou que a degludeca, determir e a insulina NPH foram superiores a glargina na redução da HbA1c, mas que as diferenças não foram clinicamente significativas. Em relação a qualquer evento de hipoglicemia, e hipoglicemia noturna, os análogos da insulina de ação prolongada foram superiores à insulina NPH. Para hipoglicemia grave, somente a degludeca foi superior a insulina NPH. Em relação a avaliação econômica, foi realizado uma análise de custo-efetividade. O modelo usou como desfecho principal ter ou não hipoglicemia grave, e a única tecnologia que diferiu foi a degludeca. A hipoglicemia grave teve uma desutilidade de 0,012. Os custos das tecnologias identificados no banco de compras públicas (BPS) foram,

Insulina NPH 10ml no valor de R\$ 15,96 e 3ml no valor de R\$ 16,47, para Glargina de R\$ 19,00, para Determir foi de R\$ 57,92 e para Degludeca foi de R\$ 110,20, gerando um custo anual de R\$ 709,60, R\$ 832,20, R\$ 3170,88 e R\$ 4531,96, consecutivamente, e foi posto que há muita incerteza na dose diária devido ao peso médio dos indivíduos que fariam uso destas tecnologias. Desta forma, os resultados mostraram que a glargina e o determir são tecnologias dominadas, pois não tem melhor eficácia e maior custo e a degludeca teria uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 1.546.181,23 e na análise de sensibilidade determinística a probabilidade da eficácia foi o fator que gerou maior alteração dos resultados. Na análise do impacto orçamentário (AIO) a população foi estimada por método epidemiológico, com uso de dois cenários de market-share, uma base iniciando com 30%, segundo ano com 50% e a partir do terceiro com 85% e um cenário alternativo mais agressivo iniciando com 90% e a partir do segundo ano 100%. Os resultados mostraram um impacto orçamentário incremental, no acumulado de cinco anos, de todas as tecnologias quando comparado a insulina NPH, variando de aproximadamente R\$ 431 milhões até R\$ 19 bilhões. Em relação a recomendação de outras agências, o NICE e o CADTH fazem recomendação dos análogos a insulina de longa duração para subgrupos específicos e mediante a preços que não excedam os custos da insulina NPH.

Na sequência foi apresentado o monitoramento do horizonte temporal que identificou cinco tecnologias, o Icodeca, Efsitora alfa, o HR-17031, o INS-068, e o Icosema. O Icodeca tem aprovação pela EMA e recomendação pelo CADTH com restrições. Todos os outros não tem aprovação nos órgãos de vigilância e nem recomendações nas agências de ATS.

Na sequência houve o relato e a experiência da perspectiva do paciente. Declarou não ter vínculo com a indústria. Relatou que tem a família toda com diabetes, e já perdeu familiares devido ao diabetes, sendo a perda mais significativa um aborto na terceira semana do sexto mês. Relatou que faz uso da insulina de longa duração, uma outra que não está em discussão nesta pauta, e que a insulina NPH gerava muitos picos de hipoglicemia. Paciente ressaltou a importância do autocuidado e quem se ele não importa a tecnologia, pois a doença vai avançar. Na sequência foi aberto ao plenário e foi solicitado como foi a mudança na jornada do dia a dia em relação ao uso da insulina de longa duração. Paciente relatou que melhorou muito a sua qualidade de vida, iniciando pelo número de picadas ao longo do dia, que tinha que fazer as correções de forma muito frequente, em média a uma hora e meia. Adicionou que combinado com a sua rigorosa dieta tem uma qualidade de vida muito boa atualmente.

Na sequência foi aberto a fala ao DAF, ao especialista e ao plenário. O DAF solicitou avaliação da Conitec dos análogos da insulina pela dificuldade que está tendo na compra das insulinas NPH, mas enfatizou que ainda não há desabastecimento no momento, e que inclusive está abrindo para pregões internacionais de empresas não cadastradas, e, portanto, para evitar oligopólios e desabastecimentos, há ações em diversas frentes que o DAF vem atuando e uma delas foi este pedido de análise para a ampliação do uso dos análogos da insulina. Na sequência foi realizado uma fala para o especialista que relatou sua grande experiência com o tratamento do diabetes, e descreveu uma linha básica de cuidados e enfatizou que uma equipe multidisciplinar boa traz

resultados similares entre a insulina NPH e os análogos e que o recurso deveria ser gasto com contratação de equipes antes de usar recursos financeiros com a tecnologia e que os análogos da insulina de curta ou longa duração deveriam ser reservados a um pequeno grupo de pacientes, que apresentam eventos frequentes de hipoglicemia graves, infartados e com AVC. Em relação a descontinuação e dificuldade de compra, foi colocado pelo especialista que a indústria não deve mexer nas canetas, e, além disso que as canetas são mais cômodas em relação ao seu uso que o uso do frasco. Foi solicitado que o especialista descrevesse mais uma vez quais seriam os pacientes que mais se beneficiariam do uso dos análogos da insulina, e ele classificou os pacientes como grupo de DM tipo 2 frágil, que são pacientes acima de 65 anos, que já teve algum evento cardiovascular (Infarto ou AVC) ou doença vascular periférica, ou aquele que tem uma neuropatia autonômica que tem hipoxemia assintomática e por fim os diabéticos renais crônicos. Na discussão de possível troca entre as insulinas NPH e os análogos, o especialista enfatizou que se as insulinas NPH for bem instruída, os análogos deveriam se reservar a poucos pacientes e que uma equipe multidisciplinar bem orientada vem antes da tecnologia. Fala complementada, que a o educar físico e o psicólogo são muito importantes nesta equipe multidisciplinar, além da enfermeira, da nutricionista e da educadora em diabetes.

Na sequência foi aberto ao plenário que abriu a fala dizendo que estava claro que não era uma decisão balizada por clínica do paciente, ou de custo-efetividade, e sim de mercado de desabastecimento, tecnologia já avaliada em outros anos, 2017 e 2019, e que naquele contexto a recomendação foi favorável a incorporação para o diabetes do tipo I que tem uma população menor de uso condicionado ao preço de insulinas humanas, e que este problema de desabastecimento também vem sendo discutida ao longo do tempo. Além disso, foi pontuado que a transição das insulinas humanas para os análogos deve ser feita de forma gradual como foi colocado pelos pacientes e pelo especialista. Desta forma, foi solicitado ao DAF que ele se posicionasse de forma clara sobre a situação das compras. O DAF colocou que não tem como dar certeza se vai haver desabastecimento e que como colocado estão trabalhando em diversas frentes para que isso não ocorra, e no momento não há desabastecimento. Também foi aberto a fala para um membro da plenária que estava em contato com a principal fornecedora de insulinas no Brasil, que disse que por parte deles não haveria falta e estão trabalhando em capacidade máxima, mas que outras empresas estão abandonando este mercado, e que as insulinas são problema do mundo todo. Ainda foi colocado que já houve discussão sobre as compras de produtos não registrados, e que não se deveria ser usado esta prática. Fala complementada que se o fornecedor principal já está entregando toda a sua produção e ela ainda é suficiente, talvez os análogos poderiam ajudar a equilibrar o mercado. O DAF iniciou sua fala que também não prioriza a via de compra de produtos sem registro, mas isso é uma estratégia, somente, no caso de falta de mercadoria no Brasil, em relação ao preço, o DLog faz ampla cotação no mercado seguindo e não impondo o preço do livre mercado. Por fim, a diretora da Conitec fez um resumo, pontuando que a evidência já foi discutida em diversas análises, não mostrando superioridade das análogas as insulinas comparadas a insulina NPH e que a motivação principal da discussão

está na força da transição tecnológica do próprio mercado, e análise econômica também carrega muitas incertezas.

Não houve falas contrárias, ao contrário, todas as falas foram no sentido favorável a incorporação, o Plenário seguiu de forma favorável a incorporação da insulina análoga de ação prolongada, e que não seria uma troca, seguindo com as duas insulinas humanas e análogas e que é importante que se mantenha esta relação de preços similares, pois não há superioridade, e que esta é uma situação de desabastecimento. Desta forma, para que não seja aberto qualquer precedente de uma tecnologia sem superioridade seja negociada e ou substituída por um preço maior que a anterior, e assim, discutiu-se a colocação de algum critério para que ocorra uma substituição por uma tecnologia mais cara. Mais uma vez, foi levantado a importância de que fique claro para a sociedade de que a decisão de incorporar as insulinas análogas não é uma transição tecnológica e sim uma estratégia de complementar um possível desabastecimento das insulinas humanas e evitar a necessidades de compra de tecnologias sem registro no País e então amadurecer a proposta de incorporação de como será realizada a condicionante de compra e que a estratégia do SUS é o uso da insulina humana e não da análoga. Desta forma, entendeu-se que a colocação de condicionantes, no momento, não era prudente, mas que as diversas observações e discussão que foram feitas, seriam colocadas no relatório desta recomendação preliminar.

Desta forma, já endereçando uma decisão, o CFM contextualizou que a glargina é não inferior e a mais baratas entre as alternativas e colocou seu voto a favor da incorporação. Mas foi discutido que não seria necessário eleger uma tecnologia específica, pois a compra seria condicionada, que o valor das insulinas análogas de ação prolongada não deve ser superior as tecnologias de menor preço, e que além disso há conversa sobre a possibilidade de produzir as insulinas análogas no complexo industrial aqui no Brasil, e, então não seria bom restringir o tipo de tecnologia. Mas é importante lembrar que a produção pelo complexo industrial são projetos de longo prazo, e que há projetos em andamento, mas que isso não garante um controle de desabastecimento para o ano que vem. Já na direção de recomendação favorável, ficou a sugestão de que não faz sentido fechar para tecnologias específicas, mas que a compra da tecnologia deveria ser condicionada a mais barata, e então condicionada a concorrência de preço, condicionada a que for a mais barata, pois não é uma tecnologia de substituição. No entanto, a discussão ficou em cima da parte prática de compra, ficaria a recomendação para a classe ou para uma tecnologia específica, pois deixar a classe segue a lógica que sempre se compraria o mais barato, mas por outro lado, no pregão poderia não aparecer a mais barata. Mas dado o contexto da Conitec, foi colocado que a decisão deveria ser pela molécula, pois a análise de custo-efetividade mostrou-se favorável à glargina e se outra tecnologia quiser competir, elas deveriam passar por nova análise de custo-efetividade. Em contrapartida, mais duas informações foram colocadas na discussão pelo INC-NATS, que é o processo de compra que será feito em conjunto ao DM I, e o segundo é que a quantidade de fornecimento, caso ocorra o desabastecimento das insulinas humanas, é muito grande e só a glargina pode não ser suficiente. Para o pronto de processo de aquisição, o DAF colocou que como se trata de atenção básica em conjunto, não há como fazer

um processo separado para DM I e DM II, e que dado o volume, hoje para DM I, são realizados processos em parte, sendo mais ou menos 30% compras de glargina, 30% com determir e 40% com degludeca, e se seguir com a restrição de uma tecnologia, a glargina para o DM II, a compra da glargina será realizada de forma separada como tecnologia, mas para DM I e DM II em conjunto. Em relação a quantidade, não há por que temer o desabastecimento de forma inicial, pois se ocorrer este cenário, que uma nova reunião de emergência seja realizada e se modifique a decisão ampliando para a classe. E desta forma, não haveria o porquê não direcionar, a recomendação, com restrição a glargina. Em nova fala do DAF, foi colocado em dúvida se haveria a possibilidade de fazer dois processos de compra, uma pela classe e outra pela molécula, e que seria necessária uma consulta ao executivo do DLog para tirar esta dúvida, e que se for possível, teria que ser revisto a decisão para o DM I, e provavelmente retroceder o processo de compra, para o DM I, que já está em andamento. Colocado todos os elementos de discussão, foi aberto para votação. Desta forma, SAES, CONASS, DAF, CFM, ANVISA, CNS, CONASEMS, votaram pela incorporação somente da glargina e SECTICS e SGTES votaram pela incorporação da classe das insulinas análogas de ação prolongada.

Recomendação inicial: Os membros do Plenário, presentes na 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram, por decisão de maioria simples, com recomendação favorável à incorporação ao SUS da glargina (insulina análoga de ação longa), para pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Apreciação inicial do rituximabe, dapsona e romiplostim para tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide.

Tecnologias: Rituximabe, dapsona e romiplostim

Indicação: Na demanda externa, a indicação incluiu adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária. Na demanda interna, a indicação incluiu adultos com PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide.

Solicitação: Incorporação para romiplostim; ampliação de uso para rituximabe e dapsona

Demandante: Amgen Biotecnologia do Brasil® Ltda (demanda externa) e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) (demanda interna).

Apresentação: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS/HBDF e Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: Iniciou-se a reunião pela apresentação, por técnica da UATS/HAOC, de aspectos clínicos e epidemiológicos da doença. Explicou que se trata de uma doença autoimune que causa queda plaquetária e aumenta o risco de sangramentos, cuja redução é o objetivo do tratamento. Falou que, segundo o Protocolo

Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da púrpura trombocitopênica do Ministério da Saúde, a doença em fase inicial, recém-diagnosticada, é tratada com corticosteroides e/ou imunoglobulinas intravenosas. Explicou que, para a doença refratária, o tratamento, segundo o PCDT para a doença, é conduzido com imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida e outros medicamentos como danazol e vincristina. Complementou que, para esta fase refratária da doença, também se preconiza o uso de um agonista de receptor de trombopoetina (TPO-RA), o eltrombopague, já incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e do procedimento de esplenectomia. Explicou que as solicitações de incorporação seriam justamente para esta fase refratária da doença, do medicamento romiplostim, um TPO-RA e de dois outros imunossuppressores, rituximabe e dapsona. Disse que, no Brasil, para os medicamentos rituximabe e dapsona não há indicação em bula para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), mas que o uso desses medicamentos para essa finalidade terapêutica é consagrado na prática clínica e em protocolos internacionais. Complementou dizendo que o romiplostim é considerado terapeuticamente equivalente ao eltrombopague, citando a existência de um efeito de classe terapêutica (TPO-RA). Em seguida, falou que a pergunta de pesquisa priorizada para a atualização do PCDT de PTI, teve com população os adultos, refratários ou dependentes de corticoides, como intervenções o romiplostim, o rituximabe e a dapsona e como comparadores os medicamentos já incorporados como o eltrombopague e os imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina. Em seguida iniciou a fala a técnica do NATS/HBDF para discorrer sobre a demanda externa. A técnica explicou que a demanda externa se tratava de pedido de incorporação do romiplostim para adultos com PTI refratária. Disse que o comparador escolhido pelo demandante fora o eltrombopague. Relembrou que em 2017, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), avaliara o medicamento romiplostim para PTI crônica e refratária, com alto risco de sangramento, e emitira recomendação desfavorável à incorporação desse medicamento. Em seguida disse que o demandante externo, responsável pela atual solicitação de incorporação, afirmara que a demanda atual seria diferente da submetida em 2017. Explicou que, em relação às evidências clínicas, o demandante externo submetera duas metanálises em rede, uma extraída da literatura e outra de elaboração própria. Seguiu falando que o demandante externo apresentara uma análise econômica de custo-minimização, dados os resultados das metanálises em rede, segundo os quais o romiplostim seria não-inferior ao eltrombopague. Explicou que o preço sugerido pelo demandante para incorporação do romiplostim fora de R\$ 1.483,00 por frasco-ampola (250 mcg), mas que, na hipótese de isenção fiscal, haveria redução para R\$ 1.164,87. Com isso, a técnica do NATS/HBDF finalizou a fala, momento em que a técnica do UATS/HAOC retomou a palavra. Assim, a técnica apresentou quadro comparativo, mostrando as diferenças entre as demandas externa e interna. Disse que o foco da apresentação seria a demanda interna já que o escopo dessa avaliação seria mais amplo que o da demanda externa, já a contemplando. Explicou que, durante as reuniões para definição do escopo e priorização de tecnologias para o PCDT de PTI, elegeu-se como prioridade a incorporação de medicamentos que pudessem ser utilizados como alternativas terapêuticas para

pacientes que apresentam recaídas e resistência aos tratamentos já ofertados no SUS. Ainda sobre as referidas reuniões, disse que, já naquele momento, se identificou a ausência de evidências sobre a distribuição dos tratamentos de pacientes refratários em linhas. Explicou que, em função disso, definiu-se que os medicamentos romiplostim, rituximabe e dapsona deveriam ser avaliados em conjunto e que a sequência de tratamento deveria ser recomendada com base em evidências clínicas e melhor utilização de recursos. Em seguida explicou que o UATS/HAOC elaborara uma metanálise em rede para comparar os tratamentos com romiplostim, rituximabe e eltrombopague, porque não se identificaram estudos controlados randomizados com comparações diretas entre esses medicamentos. Explicou que, para o tratamento com dapsona, não se identificara estudo clínico randomizado, controlado por placebo, mas apenas dois estudos observacionais com comparações entre medicamentos de segunda linha. Disse que, em função disso, não se incluía o tratamento com dapsona na metanálise em rede. Apresentou, em seguida, os resultados das metanálises em rede, dizendo que não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos com romiplostim, rituximabe e eltrombopague quando se avaliaram três desfechos clínicos, quais sejam, resposta plaquetária (elevação da contagem de plaquetas); incidência de sangramento clinicamente significativo e eventos adversos graves. Seguiu explicando que as certezas associadas a esses efeitos relativos variaram entre muito baixa e baixa. Apresentou também uma comparação entre dapsona e azatioprina, dizendo que não haveria diferença entre tratamentos com esses medicamentos, mas que a certeza da evidência seria muito baixa. Na sequência apresentou os resultados das análises econômicas elaboradas. Disse que foram elaboradas três análises de custo-minimização, com comparações, num horizonte temporal de um ano, entre romiplostim e eltrombopague; rituximabe e eltrombopague e dapsona e azatioprina. Destacou que para o cálculo das doses dos medicamentos injetáveis, se considerou a possibilidade de ajuste de doses de acordo com a resposta dos pacientes e que essa informação fora extraída dos estudos clínicos controlados randomizados (ECR). Disse ainda que não considerou, no cálculo, que as doses pudessem ser compartilhadas entre os pacientes. Apresentou em seguida os resultados dos casos base. Para a comparação entre romiplostim e eltrombopague, estimou um custo incremental anual de R\$ 29.966,87, com a incorporação do romiplostim. Para esse caso base apresentou em seguida os resultados da análise de sensibilidade. Segundo essa análise a estimativa de gasto incremental anual poderia variar entre -R\$ 47.193,13 e R\$ 32.288,71, a depender dos volumes das doses de romiplostim e eltrombopague. Explicou que a estimativa de -R\$47.193,13 foi calculada em função da utilização das menores doses de romiplostim. Falou que a estimativa de R\$ 32.288,71 foi resultante de um cenário em que uma maior proporção de pacientes utiliza a dose de 50 mg de eltrombopague. Seguiu dizendo que na comparação entre rituximabe e eltrombopague se estimou para o cenário base uma economia de -R\$118.679,29 para a incorporação do rituximabe. Disse que, para esta comparação, as variações estimadas na análise de sensibilidade permaneceram apontando para economia, que variou entre -R\$ 121.001,13 e -R\$ 116.357,45. Para a comparação entre dapsona e azatioprina, disse que a incorporação da primeira estaria associada a um incremento anual de R\$ 41,22, com variação estimada entre -R\$ 101,13 e R\$ 60,24. Seguiu

falando sobre a análise de impacto orçamentário elaborada pelo UATS/HAOC, informando que a população elegível fora estimada pela metodologia de demanda aferida. Disse que se estimou, para o período de cinco anos, que cerca de 4,4 a 6,9 mil elegíveis utilizariam as tecnologias incorporadas. Continuou explicando que foram desenhados cinco cenários para prever algumas possibilidades de incorporação dos três medicamentos em análise. Foi assim apresentando os cenários e as estimativas de gastos acumulados em cinco anos. Disse que o primeiro cenário fora desenhado para estimar a incorporação dos três medicamentos e que o impacto incremental acumulado disso seria de -R\$ 1.515.101,00. Para o segundo cenário, com incorporação de romiplostim e rituximabe, disse que a estimativa seria de R\$ 71.150.405,00. Para o terceiro, com incorporação do romiplostim, disse que o impacto incremental acumulado seria de R\$ 545.246.187,00. Para o cenário número quatro, com incorporação do rituximabe, disse que a estimativa seria de -R\$ 260.313.466,00 e para o quinto cenário, com a incorporação da dapsona, apresentou uma estimativa de -R\$ 275.126.079,00. Em seguida mostrou que os resultados apresentados na análise de impacto orçamentário variaram amplamente em função das taxas de utilização dos medicamentos e das doses de romiplostim. Sobre as doses do romiplostim explicou que para cenários em que se considerou o aproveitamento de doses as estimativas de impacto do romiplostim diminuíram, e vice-versa. Em seguida falou que não foram identificadas avaliações, em agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais, sobre o uso de rituximabe e dapsona para tratamento de PTI. Em seguida técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) apresentou os resultados do monitoramento do horizonte tecnológico para a população em estudo, explicando que identificou duas tecnologias sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas registradas na *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e na *European Medicines Agency da Europa*. Na sequência outra técnica do DGITS iniciou a parte da reunião sobre a perspectiva dos pacientes. Iniciou a fala, mulher de 42 anos com diagnóstico de PTI em 2019 e histórico de tratamento com corticoides e imunoglobulinas sem resposta. Relatou que iniciou tratamento com eltrombopague e rituximabe em 2021, com boa resposta, mas que, após cirurgia no ano subsequente, houve nova queda de plaquetas. Disse que após a reincidência foi tratada com rituximabe, com boa resposta. Disse que hoje não faz mais uso de medicamentos e que a qualidade de vida melhorou muito. Em seguida uma segunda mulher com 27 anos diagnosticada com PTI em 2012 falou que, desde o diagnóstico fora tratada com corticoides, azatioprina e rituximabe, sem resultados. Relatou que a doença se manifestava como manchas roxas no corpo e excesso de sangramento menstrual, com necessidade de reposição de ferro. Disse que após início de tratamento com romiplostim houve normalização do número de plaquetas, sintomas e manifestações relatadas. Relatou que o tratamento com rituximabe causou reações alérgicas. Em seguida a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) perguntou para a segunda paciente sobre como era a forma de utilização do romiplostim, inclusive forma farmacêutica, periodicidade e local de aplicação. A paciente respondeu que ia semanalmente a um serviço de saúde para receber doses por via subcutânea. Em seguida representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) perguntou para

as pacientes sobre o momento em que perceberam a melhora relatada pela utilização dos medicamentos. Uma das pacientes relatou que, em tratamento com rituximabe, o nível de plaquetas voltou à normalidade no oitavo mês, enquanto a outra disse que, no caso do uso de romiplostim, a normalização correria de forma imediata, em 15 dias. Em seguida uma médica especialista disse que a PTI pode ter mecanismos fisiopatológicos diferentes, que variam individualmente, e, por isso, as respostas aos tratamentos com as diferentes classes de medicamentos também podem ser variáveis. Disse que não seria possível prever qual a classe de medicamentos seria mais apropriada para cada caso e que seria importante para o médico dispor de medicamentos de todas as classes para que possa fazer o planejamento terapêutico adequado para cada indivíduo. Falou ainda que as respostas aos tratamentos também podem ser variáveis inclusive entre medicamentos da mesma classe. A especialista falou que considera importante que haja uma sequência lógica, custo-efetiva, para o uso dos medicamentos de diferentes classes. Na sequência representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) perguntou para a médica especialista sobre as definições técnicas de ausência de resposta terapêutica e resposta terapêutica parcial, complementando com o questionamento sobre o ganho terapêutico incremental esperado pela instituição de um novo tratamento após falha ou resposta inadequada. A médica disse que as definições de ausência de resposta estão bem estabelecidas em diretrizes e consensos. Disse que níveis plasmáticos de plaquetas entre 10.000 e 30.000 estão associados a risco de sangramento grave e que esses parâmetros caracterizariam a ausência de resposta e que o aumento dos níveis de plaquetas para níveis superiores a esses constituiria o principal objetivo dos tratamentos. Complementou dizendo que, de forma mais específica, níveis de plaquetas abaixo de 30.000 caracterizariam ausência de resposta, níveis entre 30.000 e 100.000, resposta parcial e acima de 100.000 resposta completa. Em seguida representante do CONASS questionou a médica sobre a variabilidade das respostas terapêuticas aos citados tratamentos, perguntando se a população que vive com PTI se caracterizaria por uma grande variabilidade individual de respostas terapêuticas, inclusive no que se refere às respostas aos tratamentos com diferentes medicamentos. A médica respondeu que, no caso da PTI, não há fatores prognósticos de resposta bem estabelecidos, mas que há taxas esperadas de resposta para cada uma das classes de medicamentos, citando a de 50% para dapsona, de 80% para os TPO-RA e de 60% para rituximabe. Disse que são esses os dados que se utiliza, em conjunto com o tempo até a resposta, para selecionar a classe de medicamentos que comporá o tratamento. Representante do CONASS questionou a respeito das causas das falhas terapêuticas ou ausências de respostas e se estariam relacionadas à gravidade da doença. A médica disse que o conceito de refratariedade em PTI é amplo e que não estaria relacionado à gravidade da doença. Falou que a refratariedade poderia se referir tanto à ausência de resposta quanto à complexidade e dificuldade dos casos clínicos. O representante do CONASS falou que presumiria, pelo exposto para o tratamento da PTI, ainda que não se demonstrasse a superioridade de um medicamento em relação aos outros, e ainda que houvesse diferenças de custo nos tratamentos, seria plausível dispor de todas as opções terapêuticas porque, nos casos de falha, poder-se-ia desenhar outros planejamentos terapêuticos. Em seguida, a médica citou a diretriz

terapêutica vigente no Reino Unido, explicando que segundo a qual os diferentes medicamentos seriam ofertados aos pacientes de acordo com critérios, tais como perfil de eventos adversos e custo. Citou então como exemplo, um tratamento para o qual se esperaria uma taxa de resposta de 50%, mas que está associado a um menor custo. Disse sobre isso que, seria possível dar prioridade para este tipo de tratamento porque, para os pacientes que respondem, haveria um menor gasto total dispendido, mantendo as opções terapêuticas mais onerosas para um grupo menor de pacientes. Em seguida representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) disse que seria importante reproduzir para a Comissão a definição de doença refratária constante no PCDT de PTI vigente. Assim disse que, segundo o documento, para serem considerados refratários, os pacientes deveriam preencher dois critérios, o primeiro seria a falha ou contraindicação à esplenectomia e o segundo, a caracterização de um quadro grave, assim classificado pelos níveis de plaquetas abaixo de 20.000, com sangramento importante. Complementou que, segundo o PCDT, para a doença refratária, se preconiza início de tratamento com azatioprina ou ciclofosfamida e em seguida, na falha desses, com eltrombopague, após o qual, na falha, se instituiria tratamento com danazol. Em seguida perguntou à especialista sobre como seria, casos incorporados todos os medicamentos em análise, o novo algoritmo de tratamento. A médica disse, sobre a definição de doença refratária, que a esplenectomia em primeira linha não é mais realizada na prática clínica. Disse que cerca de 80% dos adultos que vivem com PTI precisam de tratamento de segunda linha dado o perfil de eventos adversos dos corticoesteroides. Falou que a dapsona poderia ser incluída no grupo dos imunossupressores como azatioprina e ciclofosfamida, mas que teria um perfil de eventos adversos mais favorável. A médica disse que prefere utilizar um conceito de refratariedade que abrangesse a resistência ou ausência de resposta aos tratamentos ou a incidência de eventos adversos inadmissíveis. Sobre as linhas de tratamento, disse que devem ser estabelecidas de acordo com critério de custo-efetividade. Sugeriu, na sequência, que se utilize a dapsona em primeiro lugar, para pacientes sem restrição ao uso, depois rituximabe e, só depois, os TPO-RA, em função do custo, menor para a dapsona e maior para os TPO-RA. Em seguida representante do CONASS perguntou para a médica sobre o racional da incorporação dos novos medicamentos no tratamento da PTI, se seriam utilizados como opções na falha terapêutica ou se deveriam substituir os tratamentos já existentes, mencionando, para esta última opção, a necessidade de se determinar a superioridade dos novos medicamentos em relação aos já incorporados. A médica respondeu que considera importante a existência de mais opções terapêuticas no SUS, para serem utilizadas na falha terapêutica e no tratamento dos pacientes com doença muito grave, que apresentem falha a diversos tratamentos. A médica reforçou que a ordem em que os medicamentos devem ser oferecidos deve ser determinada por critérios econômicos. Em seguida, servidora do DGITS reforçou o que fora comentado pela médica especialista, dizendo, em relação ao PCDT de PTI, que não havia critérios de seleção claros para a escolha dos tipos de medicamentos a serem utilizados nos tratamentos. Disse também que na hipótese de incorporação dos três medicamentos propostos, haverá necessidade de se estabelecer algoritmo para o uso. A representante da SECTICS falou que a dapsona é fornecida para o tratamento de hanseníase no Brasil por

doação de órgão internacional e que poderia haver dificuldade no fornecimento. Na sequência, o representante do CONASS perguntou se havia, descrita no PCDT para PTI, a recomendação de troca entre tratamentos na hipótese de falhas. A servidora do DGITS respondeu que no PCDT de PTI atual não há essa recomendação expressa, mas que, nas reuniões de especialistas que ocorreram durante o processo de atualização do PCDT, identificou-se a necessidade de incorporar mais tratamentos para atender a pacientes que apresenta falha ao eltrombopague. Representante do CONASS reforçou que, para essa demanda, o racional seria o da utilização dos medicamentos na hipótese de falha terapêutica e que, portanto, a evidência apresentada não estaria adequada para avaliar essa questão. Complementou que estudos contra placebo já constituiriam evidência suficiente para avaliar o uso na falha. Em seguida, técnica do Haoc explicou que o racional que permeava a elaboração do parecer técnico se baseava na utilização dos medicamentos na falha aos tratamentos de primeira linha, ou seja, os corticoides e não após a falha entre si. Complementou que, em diretrizes internacionais, não se estabelecem linhas de tratamento após a falha a corticoides, considerando-se os medicamentos intercambiáveis, na segunda linha. Logo depois, a representante da SECTICS fez proposta de encaminhamento da matéria, com emissão de recomendação preliminar desfavorável à incorporação do romiplostim, para que se esperasse que mais informações fossem captadas pela consulta pública, e favorável à incorporação do rituximabe. Complementou falando sobre a dapsona, perguntando aos membros do Comitê, qual seria o melhor encaminhamento nesse caso. O representante da SAES perguntou sobre a situação do fornecimento da dapsona, questionando se esse aspecto seria um impeditivo à incorporação. A representante da SECTICS disse que há registros na Anvisa pela Fundação pelo Remédio Popular (FURP) e pelo laboratório da Marinha do Brasil, mas não fornecimento e, assim, esse medicamento era fornecido por órgão internacional. Na sequência representantes do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) disse que o fornecimento da dapsona seria feito por meio de doação para tratamento de hanseníase. Em seguida técnica do Haoc questionou sobre as justificativas para as recomendações propostas uma vez que a possível incorporação de cada um dos medicamentos em análise estaria associada a economia de recursos. Perguntou qual seria a justificativa para a não incorporação do romiplostim. Representantes da SECTICS e SAES disseram que para o romiplostim havia uma incerteza sobre o consumo de recursos com estimativa de gastos e não de economia em alguns dos cenários projetados, inclusive no caso base. Técnica do Haoc falou que a economia de recursos se sustentaria em cenários com consumo mais baixo de frascos, nos casos de paciente com menor peso. Em seguida representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) disse que a dapsona é doada para o Brasil por uma empresa internacional, por intermédio da Organização da Nações Unidas (ONU) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Representante da SECTICS comentou que por esse motivo dever-se-ia emitir recomendação desfavorável para incorporação da dapsona. Logo depois, pediu para a técnica do Haoc para apresentar a estimativa de impacto orçamentário associada à incorporação do romiplostim. A técnica apresentou os resultados da análise de custo-minimização para a comparação entre romiplostim e eltrombopague, mostrando a medida central, caso base, com estimativa de aumento de gastos, o limite

inferior com estimativa de economia de recursos e o limite superior com estimativa de aumento de gastos. Explicou que no caso base, estimou-se que seriam utilizados dois frascos de romiplostim por paciente, por dose, que foi a dose média extraída do ensaio clínico utilizado para avaliar as evidências de eficácia e segurança desse medicamento. Logo depois, servidora do DGITS perguntou à técnica do Haoc sobre o quantitativo de pacientes estimado para receber tratamento com romiplostim e se fora considerado o aproveitamento de doses no cálculo. A técnica do Haoc disse que se estimou um quantitativo anual de 4.500 pacientes e que não se considerou o aproveitamento de doses. Ato contínuo, o representante do CONASS perguntou qual seria a dose que mais se aproximaria da média do ensaio clínico, se um ou dois frascos por paciente. A técnica do Haoc falou que se utilizou a dose estabelecida no estudo clínico e que o número de frascos utilizados para atingir essa dose dependeria do peso dos pacientes. Servidora do DGITS mencionou que seria improvável a economia de recursos uma vez que não haveria substituição do romiplostim pelo eltrombopague, mas sim uso como alternativa. Prontamente o representante do CONASS disse que, seguindo esse racional, o tipo de análise econômica escolhida deveria ter sido a de custo-efetividade, comparando todas as alternativas contra placebo e ranqueando-as pelas razões de custo-efetividade incrementais obtidas. A técnica do Haoc disse que não havia diferença entre a efetividade dos tratamentos e que por isso fora escolhido estudo de custo-minimização. Disse que não havia evidência disponível que pudesse subsidiar um ranqueamento entre as tecnologias. Complementou que, no SUS, não há a realidade do não tratamento, porque pacientes que falham a corticoides e imunossuppressores são tratados com o eltrombopague. Em relação aos custos dos tratamentos, a técnica do Haoc falou que a dapsona seria o mais barato e o romiplostim o mais caro. Em seguida, a representante da SECTICS apresentou novamente a mesma proposta de encaminhamento da matéria, com emissão de recomendação preliminar favorável ao rituximabe, mas desfavorável aos outros dois medicamentos. Em seguida o representante do CONASS perguntou sobre novo algoritmo de tratamento envolvendo a incorporação do rituximabe, questionando se será preconizado o livre intercâmbio entre eltrombopague e rituximabe, independentemente do custo. A representante da SECTICS manifestou-se dizendo que se poderiam estabelecer linhas de tratamento, mas que essa proposta deveria ser estudada com maior aprofundamento. Sem mais manifestações encerrou-se a análise do tema.

Recomendação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do romiplostim, em função do custo, e da dapsona em função de problemas de fornecimento. Os membros também deliberaram por unanimidade recomendar de forma favorável a incorporação do rituximabe para o tratamento da PTI, por se entender que o uso desse medicamento estaria relacionado a uma economia de recursos para o SUS.

Apreciação inicial do ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha

Título do Tema: Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento com medicamento biológico modificador do curso da doença em primeira linha

Tecnologia: Ixequizumabe

Indicação: pacientes adultos com artrite psoriásica com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDbio) em primeira linha

Solicitação: incorporação

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Apresentação: técnica do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NATS/HCPA).

ATA: A técnica iniciou a apresentação contextualizando a doença, uma condição musculoesquelética com características inflamatórias que afeta entre 0,1% e 1% da população geral. O diagnóstico é baseado em manifestações clínicas e exames de imagem. Ixequizumabe é uma opção terapêutica que pode substituir um tratamento biológico de primeira linha que falhou, tais como adalimumabe, golimumabe ou infliximabe. Entre os biológicos de segunda linha estão certolizumabe e secuquinumabe, ou um agente sintético específico para o alvo como tofacitinibe. Esta demanda foi avaliada anteriormente pela Conitec em 2020, recomendação final de não incorporar ao SUS devido aos dados insuficientes de eficácia e segurança em comparação às tecnologias existentes. Para esta nova submissão foram incluídos novos estudos. Para alguns desfechos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre ixequizumabe e os comparadores. Para o desfecho que avaliou o índice de área e gravidade da psoríase (PASI), ixequizumabe foi superior aos medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e tofacitinibe. A análise econômica na submissão anterior foi baseada na análise de custo-efetividade com um único comparador, enquanto na submissão atual, uma análise de minimização de custos foi conduzida com todos os comparadores de interesse. Ixequizumabe gerou economia em relação ao infliximabe e secuquinumabe. A técnica apontou algumas fragilidades como a fonte das evidências clínicas baseada em comparação indireta e a superioridade de ixequizumabe em alguns desfechos. Também foram observadas algumas inconsistências nos custos estimados e o número de doses administradas anualmente. No estudo de impacto orçamentário a população foi estimada com base na quantidade de medicamentos dispensados no SUS entre 2019 a 2023. O impacto orçamentário incremental foi de aproximadamente R\$ 1,7 milhões no primeiro ano e R\$ 26 milhões em cinco anos. Não houve participação de nenhum paciente, pois nenhum representante se inscreveu no período da chamada pública. A técnica da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde apresentou o resultado da pesquisa de monitoramento do horizonte tecnológico com os seguintes medicamentos: guselcumabe, upadacitinibe, risanquizumabe, apremilaste, bimequizumabe, abatacepte, corticotropina, netaquimabe, tildraquizumabe, deucravacitinibe. Na sequência

houve participação de um especialista médico reumatologista. Mencionou que já existem diversas opções terapêuticas no SUS e que não observou vantagem significativas em termos de custo ou benefício clínico na proposta do demandante. Destacou que ixequizumabe é eficaz tanto para a doença que se manifesta na pele, quanto para as articulações. Também explanou sobre medicamentos anti-interleucina 17. Ao término da fala do especialista, a diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde abriu a palavra para os membros do Plenário. Discutiu-se sobre a semelhança da eficácia com os medicamentos disponibilizados no SUS, mas com custo mais elevado.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08/08/2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha. Para essa recomendação, o Comitê considerou que ixequizumabe demonstrou eficácia semelhante, mas custo de tratamento superior, quando comparado às alternativas disponíveis no SUS.

Apreciação inicial do ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

Título do Tema: Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

Tecnologia: Ixequizumabe

Indicação: Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

Solicitação: incorporação

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Apresentação: técnica do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NATS/HCPA).

ATA: A técnica iniciou a apresentação contextualizando a doença, uma condição sistêmica inflamatória crônica e autoimune, com manifestações cutâneas e articulares que afeta aproximadamente 125 milhões de pessoas no mundo, com prevalência global de 1 a 11% nos adultos. O diagnóstico é baseado em manifestações clínicas. Apresentou o fluxograma do tratamento disponibilizado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para psoríase (PCDT). Como se trata de uma resubmissão, a técnica apresentou as diferenças entre a submissão

anterior e a atual, na qual houve o acréscimo de estudos e alteração nos valores da avaliação de custo efetividade e impacto orçamentário. Na avaliação da eficácia, ixequizumabe se mostrou superior ao secuquinumabe e ao ustequinumabe na maioria dos desfechos. Não houve diferença significativa em relação ao risanzumabe. Na avaliação econômica, comparado a estes três medicamento, a razão de custo efetividade foi de aproximadamente R\$ 417 mil e R\$ 490 mil, em relação ao secuquinumabe e risanzumabe. O impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 1,5 milhão no primeiro e R\$ 17,5 milhões em 5 anos. A técnica da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde apresentou o resultado da pesquisa de monitoramento do horizonte tecnológico com com um medicamento: apremilaste. Na perspectiva do paciente houve a participação de uma senhora com psoríase e artrite desde 1988. Sua experiência tem sido positiva, com melhora da qualidade de vida, sem reações adversas. A diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde expôs que frente à apresentação da técnica do NATS, não há vantagem clínica que pudesse sobrepor o valor incremental do ixequizumabe frente aos demais medicamentos

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Os membros consideraram que o ixequizumabe não demonstrou vantagens clínicas que justificassem o seu valor incremental frente aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta população.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cecilia de Sá Campello Faveret	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS

Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Roberto Eduardo Schneiders	SECTICS/MS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS
Zênia Maria Maciel Lavra	SECTICS/MS