

Ata da 134ª Reunião Extraordinária Conitec

Comitê de Medicamentos

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

Ausentes: CFM, SAPS/MS e SESAI/MS.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

02 de outubro de 2024

Apreciação das contribuições de consulta pública da exclusão de hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo.

Título do tema: exclusão de hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo.

Tecnologias: hidróxido de alumínio e alfacalcidol.

Indicação: Tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica (DMO-DRC) e hipoparatiroidismo.

Solicitação: Exclusão.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 20ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 23 de agosto de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo no SUS. Os membros do Comitê consideraram que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS contemplariam a população que tinha indicação ao hidróxido de alumínio e alfacalcidol. Portanto, não ficará desassistida, em termos terapêuticos.

Consulta Pública (CP) nº 56/2024: disponibilizada no período de 09/09/2024 a 30/09/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 56/2024: realizada por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (Nats/Uniso).

ATA: Inicialmente, o apresentador do Nats/Uniso declarou que não tem conflitos de interesse com a matéria e lembrou a recomendação preliminar da Conitec, que favorável à exclusão. Na Consulta Pública nº 56/2024, foram recebidas três contribuições, sendo uma de pessoa física identificada como paciente e duas de Organizações da Sociedade Civil (Associação dos Pacientes Renais de Santa Catarina e Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo – SONESP). Entretanto, estas contribuições não trouxeram comentários sobre evidências clínicas e estudos econômicos pelo formulário. Apenas a SONESP encaminhou um anexo, no qual sugeriu a não exclusão do alfacalcidol, com o principal argumento de que há uma frequência preocupante de desassistência quanto a dispensação de calcitriol e paricalcitol, segundo a SONESP. Nesse sentido, citou que dados recentes da Sociedade Brasileira de Nefrologia indicam que aproximadamente 15% dos centros de diálise referem dificuldades de acesso ao calcitriol, e 23% aludem problemas de acesso para obtenção do paricalcitol. Entretanto, esses dados mencionados não puderam ser conferidos pelo NATS por não estarem publicamente disponíveis. Em suas considerações finais, o apresentador do Nats/Uniso demonstrou que não houve nenhuma discordância quanto à exclusão de hidróxido de alumínio para DMO-DRC, no âmbito do SUS. Por outro lado, a SONESP recomendou a não exclusão de alfacalcidol e sugeriu a implementação de um processo educativo de conscientização dos nefrologistas quanto à possibilidade de substituição de calcitriol por alfacalcidol no SUS. Na sequência, a Coordenadora-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SECTICS/MS, esclareceu que a Secretaria-Executiva da Conitec não identificou desabastecimento do calcitriol nem dificuldades com a aquisição do produto sinalizadas por áreas técnicas do Ministério da Saúde. Além disso, lembrou que o calcitriol possui vários fabricantes, com registro na Anvisa, enquanto o alfacalcidol possui um fabricante. Aliado a isso, reforçou que, na apreciação inicial, foi observada uma não utilização do alfacalcidol, com base nos dados do Datasus, configurando um desuso do produto. Complementarmente, a Coordenadora-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do DGITS informou que, dentro da discussão no âmbito dos protocolos clínicos envolvendo as condições clínicas, os especialistas pontuaram que realmente há um desuso do alfacalcidol, sendo considerada uma tecnologia já superada pelas demais alternativas terapêuticas. Tendo em vista que o calcitriol faz parte do grupo 2 da Assistência Farmacêutica, lembrou-se também que quaisquer problemas no acesso ao medicamento podem estar relacionados a dificuldades pontuais quanto ao processo de aquisição em algum estado. Na sequência, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde, após

consultar as secretarias, informou que apenas uma se manifestou, sinalizando que não tem demanda pelo alfacalcidol. Assim, concluiu que, por parte das secretarias, parece haver uma concordância com a não utilização do alfacalcidol. Ao final, a diretora do DGITS e representante da SECTICS lembrou que essa demanda de exclusão foi motivada pelo desuso do hidróxido de alumínio e do alfacalcidol, e pela disponibilidade no SUS de alternativas terapêuticas para esses medicamentos. Não havendo questionamentos ou comentários adicionais, o Comitê de Medicamentos deliberou, por unanimidade, pela manutenção de sua recomendação inicial, ou seja, pela exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 934/2024.

Apreciação inicial da vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) alta dose para a prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais.

Título do tema: Vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) alta dose para a prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais.

Tecnologia: Vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) alta dose **Indicação:** pacientes com dermatite atópica

Solicitação: incorporação

Demandante: Sanofi Medley

Apresentação: NATS Instituto Nacional de Cardiologia

ATA: A da vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) alta dose para a prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais. foi apresentada por representante do NATS da Instituto Nacional de Cardiologia, que declarou não haver conflito de interesses com o assunto. As evidências clínicas a eficácia relativa da vacina trivalente de alta dose foi estimada em 24,2% em ensaio clínico randomizado em relação à vacina trivalente de dose padrão. As hospitalizações foram reduzidas relativamente em 19% e em números absolutos 0,4% (2,2% no grupo controle e 1,8% no grupo intervenção). Em relação à ocorrência de pneumonia, a redução relativa de risco foi estimada em 26%, a redução absoluta foi de 0,3% (1,1% no grupo controle e 0,8% no grupo intervenção). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para mortalidade: redução relativa de risco em 2%

e em números absolutos 0,13% (6,92% no grupo controle e 6,79% no grupo intervenção). Quanto a certeza da evidência, esta foi considerada baixa para hospitalização, moderada para pneumonia e alta para óbito. Em relação à avaliação econômica, a efetividade incremental estimada foi de 0,00028 QALY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental foi de R\$3.103.093,988/QALY. A análise de sensibilidade determinística estimou que a variável que mais impactou os resultados foi a idade inicial dos pacientes. Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados produziram valores médios de ICER maiores que os limiares de disposição a pagar do SUS para doenças graves que é de R\$ 120.000/QALY. Isso ocorreu em 99,7% das 10.000 simulações. O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 625.510.336,03 no primeiro ano e R\$ 3.437.632.223,89 em cinco anos para o cenário principal, conforme solicitação do demandante, substituindo a vacina trivalente dose padrão pela de alta dose, considerando uma cobertura vacinal de 90% para a população com 80 anos ou mais.

A perspectiva do paciente contou com a participação da filha de uma pessoa com 80 anos, que já passou por internação por influenza em 2022. Nesta ocasião o paciente havia tomado vacina de influenza ofertada pelo SUS, com dosagem normal. Utilizou a vacina trivalente de alta dosagem na temporada do ano passado. Não apresentou reações adversas. Após a vacina, o paciente teve influenza, mas não apresentou complicações, e melhorou com sintomáticos. Foi feita uma contextualização pelo Diretor do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que explicou algumas prioridades do programa, além do calendário básico: arboviroses, vírus respiratórios e bactérias encapsuladas. Ele salienta também que o sucesso da prevenção contra a influenza está associado atualmente ao nível de cobertura vacinal. Assim, o diretor reforça que devido ao alto impacto orçamentário e à razão de custo-efetividade encontrado, e que neste momento o gargalo se encontra na cobertura vacinal, e não na efetividade da vacina. Após a participação do PNI, iniciaram-se as discussões dos membros do Plenário. O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC) foi elogiado por sua capacidade de síntese e pela qualidade e clareza na apresentação. Foi salientado que o custo-efetividade apresentado pelo demandante, considerando duas tecnologias semelhantes, é questionável, sendo a custo efetividade apresentada pelo NATS-INC mais confiável. recomendação negativa.

Para esta decisão foram considerados o custo-efetividade elevado, o impacto orçamentário de 700 milhões por ano, bem como os comentários do representante do PNI, sobre as prioridades do programa que já cobrem a prevenção da influenza por meio da produção nacional da mesma.

Recomendação Final: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação

inicial desfavorável à incorporação da vacina trivalente de alta dosagem contra influenza para adultos com 80 anos ou mais.

Apreciação inicial do bosutinibe para o tratamento, em 2ª linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe.

Título do Tema: Bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe.

Tecnologia: Bosutinibe

Indicação: adultos com leucemia mieloide crônica, em 2ª linha de tratamento, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

Solicitação: incorporação

Demandante: Pfizer

Apresentação: técnica da CGATS/DGITS.

ATA: A técnica iniciou contextualizando a doença e apresentou o fluxograma de tratamento recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para LMC. Na apresentação das evidências clínicas a técnica mostrou os resultados da sobrevida global e livre de progressão do estudo de comparação indireta enviado pelo demandante, e dois ensaios clínicos sem comparador. Na comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe, estimou-se redução de 18% no risco de morte. Na comparação com nilotinibe, a redução no risco de morte foi de 28%, ambos sem significância estatística. Os eventos adversos apresentados foram obtidos do estudo 200 e BYOND. Em ambos, diarreia e eventos hematológicos foram os mais frequentes. Na avaliação econômica, o demandante ofertou desconto de 79% sobre PMVG 18%. A razão de custo-efetividade (RCEI) na comparação com dasatinibe ficou em R\$ 18.186,86 por QALY. Na comparação com nilotinibe a RCEI foi de -R\$ 17.614,57. Na análise de impacto orçamentário o demandante sugeriu o *market-share* variando de 10% a 30% em cinco anos. No primeiro ano o impacto incremental foi de aproximadamente R\$ 95 mil e em cinco anos, R\$ 1,7 milhões. Como o impacto orçamentário foi estimado com o desconto aplicado sobre o preço do medicamento, a técnica da CGATS calculou o impacto sem esse desconto, o que resultou no valor de R\$ 5 milhões no primeiro ano e totalizou R\$ 102 milhões em cinco anos. A coordenação de monitoramento de tecnologias apresentou os resultados do monitoramento do

horizonte tecnológico. Foram identificadas duas tecnologias (asciminibe e radotinibe). Para a perspectiva do paciente foi publicada a chamada nº 59 no período de 16 a 26 de agosto de 2024 e foram recebidas 15 inscrições. Foram selecionados dois pacientes (titular e suplente), no entanto, ambos não puderam participar da reunião. Houve a participação do médico especialista convidado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) e também de uma médica convidada pela Associação Médica Brasileira (AMB). Ambos expuseram a importância de incorporar bosutinibe como mais uma opção terapêutica e falaram sobre o nicho de pacientes que se beneficiaram por conta de comorbidades, em especial, as cardiovasculares. A esse respeito, o suplente do Conselho Nacional das Secretarias de Saúde (CONASS) questionou qual seria a redução do risco de eventos cardiovasculares com bosutinibe. A especialista não tinha esse dado, mas informou a frequência com que ocorre nos pacientes que utilizam dasatinibe e nilotinibe, em especial, os eventos arteriais oclusivos. Um dos especialistas também acrescentou a vantagem econômica do bosutinibe sobre nilotinibe. Bosutinibe também traria benefício sobre a adesão ao tratamento por conta de sua posologia, já que nilotinibe é administrado duas vezes ao dia e bosutinibe apenas uma vez. A discussão entre os membros do comitê de medicamentos seguiu em torno de identificar uma vantagem clínica, além da econômica frente ao dasatinibe, visto que bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe parecem ter eficácia semelhante. A vantagem mencionada pela especialista é frágil e incerta, pois não foi apresentado um estudo demonstrando o quanto bosutinibe reduz o risco dos eventos cardiovasculares. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) manifestou-se desfavorável à incorporação uma vez que o sistema já está organizado para ofertar dois medicamentos e a inclusão de um terceiro geraria uma perturbação desnecessária no modelo, já que o bosutinibe parece não agregar vantagem adicional. Há necessidade de mais evidências sobre o benefício clínico para o nicho de pacientes mencionado pelos médicos especialistas.

Recomendação preliminar: os membros do comitê de medicamentos, presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02/10/2024, 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 bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de evidências clínicas que demonstrem vantagem clínica do medicamento sobre dasatinibe e nilotinibe, já disponíveis no SUS.

Apreciação inicial do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato).

Tecnologia: citrato de tofacitinibe

Indicação: tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Pfizer

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

ATA: Durante a 134ª reunião de Medicamentos da Conitec realizada no dia 02 de outubro de 2024 o Comitê de Medicamentos teve início com a apresentação do técnico da coordenação geral de avaliação de tecnologias em saúde -CGATS, que apresentou as questões principais da tecnologia e a avaliação crítica, mostrando os pontos positivos e as fragilidades do estudo de incorporação. Posteriormente o especialista médico contextualizou a doença e sanou dúvidas sobre as evidências e na sequência outro médico representando a Associação Médica Brasileira-AMB abordou sobre as evidências existentes, tão logo foi encerrada a fala dos especialistas, houve apresentação da técnica do Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde- DGITS sobre o monitoramento do horizonte tecnológico. Os técnicos consideraram os benefícios potenciais de ter uma opção adicional para alguns pacientes, mas levantaram preocupações sobre a segurança e eficácia da nova medicação. A análise econômica do Tofacitinibe em comparação com outros comparadores foi apresentada, com o Adalimumabe a maior quota de mercado, com 42,88%. A análise mostrou uma perda no primeiro ano, mas uma redução nos gastos globais com o aumento gradual da participação de mercado e o menor custo do Tofacitinibe. No entanto, as críticas incluíram a falta de evidências significativas entre o Tofacitinibe e os comparadores, baixa qualidade de evidência e o uso de estudos indiretos de comparação e minimização de custos. A discussão também abordou a importância dos medicamentos direcionados orais para o tratamento da doença e a necessidade de várias opções de tratamento devido às diferentes manifestações dos pacientes. O uso de inibidores da Janus Kinase (JAK) como opção alternativa de tratamento para pacientes que não respondem adequadamente às terapias usuais foi discutido, com resultados promissores, mas preocupações com o alto custo e potencial de formação de anticorpos antidrogas.

Além disso, foi discutida a transferência de tecnologia para o Tofacitinibe, com o técnico expressando a importância de novas alternativas para pacientes que foram submetidos a tratamento a longo prazo e falharam em outras terapias. O processo de submissão para este produto havia sido fechado, e a redução do valor do produto fez com que a empresa confiasse em seu sucesso. No geral, o Comitê de Medicamentos enfatizou a necessidade de evidências claras de uma população específica de pacientes que se beneficiaria da nova medicação e a importância de considerar os custos gerais da tecnologia na análise. Logo em seguida foi dada a fala para um usuário da tecnologia através da opinião pública, tendo o mesmo manifestado expectativa em relação ao tofacitinibe, uma vez que já fora experimentado a outras tecnologias presentes incorporadas, obtendo sucesso apenas no curto prazo, compartilha sua experiência pessoal com vários medicamentos para o tratamento da espondilite anquilosante, começando com sulfassalazina em 2007, depois tentaram etanercepte por dois anos, o que foi eficaz, mas acabou falhando. Eles então mudaram para o infliximabe, que também proporcionou melhora significativa, mas teve complicações como problemas gastrointestinais e hospitalização. O usuário então tentou dalimumabe, o que provocou uma remissão sustentada por dez anos. No entanto, eles tiveram que ajustar, levando a outra falha. Eles então tentaram secuquimumabe, mas não funcionou, e em 2023, ele foi hospitalizado por uma infecção gastrointestinal e testados o certolizumabe, o que trouxe alguma melhora, mas não uma resolução completa, atualmente usando Tofacitinibe e tem visto uma melhora significativa. Obtiveram a medicação administrativamente por meio da Secretaria de Saúde de São Paulo para gerar dados para potencial incorporação futura no sistema de saúde. Aberta a palavra aos membros da plenária, a discussão se deu principalmente sobre os estudos econômicos e a utilização do modelo de custo-minimização, logo a discussão foi em torno da estrutura de custos de um hospital estadual e do impacto de certos medicamentos no orçamento. O técnico da Coordenação Geral de avaliações de tecnologias em saúde-CGATS compartilhou a vantagem econômica de introduzir o Tofacitinibe como um tratamento de segunda linha devido ao seu preço mais baixo em comparação com outros medicamentos. No entanto, o grupo reconheceu a necessidade de uma maior comparação com outros medicamentos e o impacto potencial dos preços de mercado em mudança. Também foi debatida a recomendação de trazer um medicamento específico para a primeira linha de tratamento. Por solicitação da representante dos Núcleos de Avaliações de Tecnologias de saúde-NATS, a plenária deixou claro que embora haja consideração nos quesitos de evidências e de custo-efetividade, no caso discutido outros fatores relevantes fizeram parte da decisão, sendo a consideração do modelo de custo-minimização, do preço, do uso oral vis-à-vis o uso intramuscular dos demais e a provável economia de recursos no impacto orçamentário. Caminhando para o final da reunião, a diretora do Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde-DGITS, expressou sua perspectiva negativa, enfatizando

a importância da relação custo-efetividade e tendo múltiplas opções para a tomada de decisão clínica. O grupo chegou a uma recomendação preliminar desfavorável, apresentando ainda como discussão final a importância da comunicação clara, considerando as nuances e a riqueza dos debates que podem não ser tão aparentes nos registros finais.

Recomendação Preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por maioria não recomendar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato), sendo o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável.

Apreciação inicial do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Título do tema: benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Tecnologia: benralizumabe

Indicação: tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Solicitação: incorporação.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

A representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR) iniciou sua fala contextualizando a demanda, que envolve a análise crítica da solicitação para a incorporação do benralizumabe no tratamento de pacientes adultos com asma grave do fenótipo eosinofílico. Ela começou a apresentação descrevendo as características da asma com fenótipo eosinofílico, que se caracteriza por uma inflamação crônica das vias aéreas, com aumento de eosinófilos (igual ou superior a 150 células/mL), o que está associado a um maior número de exacerbações e uma resposta inadequada aos corticosteroides. No SUS, as opções de corticoides atualmente disponíveis incluem: inalatórios (budesonida e beclometasona), orais (prednisolona e prednisona), além de beta-agonistas (formoterol, salmeterol, salbutamol). Também estão disponíveis imunobiológicos, como o

omalizumabe (para asma alérgica grave) e o mepolizumabe (para asma eosinofílica grave). Em relação ao benralizumabe, a representante do NATS explicou que a tecnologia consiste em um anticorpo monoclonal anti-IL5, disponível na forma de solução injetável de 30 mg/mL. A posologia recomendada é de 30 mg por injeção subcutânea, administrada a cada quatro semanas nas três primeiras doses, e posteriormente a cada oito semanas. Durante a apresentação, a representante ressaltou que o benralizumabe já havia sido previamente avaliado pela Conitec, mas não foi incorporado devido ao seu alto custo e à falta de estudos comparando sua eficácia e segurança com o mepolizumabe. Posteriormente, foram apresentadas as evidências clínicas, que consistiam apenas em estudos observacionais. Nenhum dos estudos analisados fez uma comparação direta entre o benralizumabe e o mepolizumabe. A análise mostrou que, após doze meses de uso de benralizumabe, houve uma melhora significativa na função pulmonar e no controle dos sintomas, medidos pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). No entanto, para os desfechos de exacerbação da doença e redução do uso de corticosteroides orais, não foram encontradas diferenças significativas. A qualidade das evidências foi considerada baixa para todos os desfechos, de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Além disso, o NATS identificou duas revisões sistemáticas com comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC), ambas do mesmo autor, que não mostraram diferenças significativas entre o benralizumabe e o mepolizumabe nos principais desfechos: taxa de exacerbação da asma, hospitalizações e VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro minuto). Outro representante do NATS/UFPR apresentou um estudo de custo-minimização que comparou o benralizumabe com o mepolizumabe, atualmente disponível no SUS. O modelo considerou 8 doses de benralizumabe no primeiro ano e 6,5 doses nos anos seguintes, enquanto o mepolizumabe foi administrado, em média, 13 doses por ano. O preço do benralizumabe, com desconto de 74%, foi de R\$ 3.113,90, e o do mepolizumabe, R\$ 1.776,29. Não foram encontrados preços diferentes na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS). O custo de administração dos medicamentos foi estimado em R\$ 0,63 por aplicação pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Sigtap). Com base nos dados citados anteriormente, o custo total nos primeiros cinco anos de tratamento com o benralizumabe foi de R\$ 96.567 e com o mepolizumabe, R\$ 105.011, o que equivale a uma redução de R\$ 8.444 em favor do benralizumabe. Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis que apresentaram maior impacto no modelo foram o preço do mepolizumabe e do benralizumabe. Adicionalmente, ressalta-se que no relatório de recomendação da Conitec nº 613/2021, o preço proposto pelo fabricante do mepolizumabe foi de R\$ 1.500,00, o que na análise do NATS, incorreria em um custo incremental de R\$ 7.884,00 em favor do mepolizumabe. Na análise de impacto orçamentário, foi estimado um aumento de gastos de

R\$ 2 milhões no primeiro ano e uma economia a partir do segundo ano (cerca de –R\$ 11 milhões), gerando uma economia acumulada de –R\$ 24 milhões em cinco anos. Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro com maior influência foi o preço do mepolizumabe e do benralizumabe. Adicionalmente, considerando o preço proposto para o mepolizumabe no relatório da Conitec Nº 613/2021, observa-se um custo incremental de R\$ 8 milhões no primeiro ano de análise e R\$ 12 milhões no quinto ano. Por fim, o representante do NATS reforçou a ausência de evidências que comprovem diferenças entre o benralizumabe e o mepolizumabe, sendo que apenas um estudo identificou melhora no controle da doença e no VEF1 após 12 meses de tratamento. No monitoramento do horizonte tecnológico, a representante identificou que, dentre as bases de dados pesquisadas (Anvisa, ClinicalTrials e Cortellis), existem registros de três substâncias ativas: 610 (sem nome registrado), depemokimabe e dexpramipexol. Todas as tecnologias citadas não possuem registro sanitário no Brasil e encontram-se na fase 3 dos estudos. A representante da perspectiva do paciente, de 57 anos, foi diagnosticada com asma eosinofílica em 2018. Após tentativas de tratamento sem sucesso e várias internações, ela foi encaminhada para um programa da AstraZeneca, onde iniciou o uso de benralizumabe. Esse tratamento trouxe melhora dos sintomas, controle dos eosinófilos e melhor qualidade de vida. Atualmente, a paciente recebe o medicamento pelo plano de saúde e não teve mais internações relacionadas à asma. Ao ser questionada pela representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre o manejo do medicamento no dia a dia, a paciente explicou que a administração da caneta de benralizumabe é feita na farmácia, pois ela tem receio de perder o medicamento devido a uma possível aplicação incorreta. Após a indagação sobre possíveis dúvidas, a representante da CNS questionou se a atualização do preço do mepolizumabe, acima do valor de R\$ 1.500,00 proposto para incorporação em 2024, correspondia aos ajustes aprovados pela CMED. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) confirmou que a empresa está seguindo os preços do relatório Nº 613/2021 da Conitec, e que as diferenças se devem a ajustes de preço e questões de distribuição. Ela também pediu esclarecimentos ao NATS sobre novas evidências desde a última submissão à Conitec, o qual foi explicado que os estudos observacionais incluídos foram publicados após a avaliação de 2021, e que outros estudos pediátricos foram excluídos por divergências nas posologias recomendadas no Brasil. Além disso, destacou que o mepolizumabe foi incorporado para adultos e crianças acima de 6 anos, enquanto o benralizumabe ainda não possui registro para a população pediátrica no Brasil. A representante da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) mencionou que, apesar das limitações dos estudos, o benralizumabe mostrava superioridade na redução dos eosinófilos, com potencial para melhorar a função pulmonar, reduzir exacerbações e aumentar a qualidade de vida. A representante da CNS refletiu

sobre a necessidade de incluir pacientes usuários do SUS na discussão, pois muitos não têm acesso às tecnologias avaliadas. Ela destacou que essa medida é importante para entender a real demanda não atendida. Também foi destacado que o custo de aplicação do medicamento usado no modelo econômico do NATS pode não refletir o valor real, potencialmente subestimando o custo de implementação da tecnologia. Ela concluiu sugerindo que a participação de pacientes que utilizam ou necessitam do medicamento, mas que ainda não têm acesso, poderiam contribuir na compreensão acerca dos reais impactos de uma possível incorporação. Após ser questionado pelo representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) acerca dos valores utilizados para o mepolizumabe, o representante do NATS confirmou que se referiam ao valor mínimo de venda. O representante da SAES destacou que, sendo esse o valor mínimo, as discrepâncias reais nos tratamentos poderiam ser ainda maiores, demonstrando uma economia mais significativa em favor do benralizumabe. A representante titular da SECTICS acrescentou que, nos dados apresentados no relatório da Conitec, o preço de aquisição do mepolizumabe ficava abaixo do preço da tabela SIGTAP, e que os valores apresentados podem ter sido atualizados pelo preço CMED ou outros fatores que contribuíram para esse ajuste. O representante da SAES concluiu que, considerando os preços praticados do mepolizumabe, a economia nos próximos cinco anos poderia ultrapassar R\$ 24 milhões. O NATS corroborou, informando que o preço BPS do mepolizumabe é atualmente R\$ 2.011,00, enquanto o valor mínimo utilizado no relatório foi de R\$ 1.776,00. Além disso, a representante da SECTICS apresentou dados que mostraram que, em 2022 e 2023, o preço de compra da GSK foi de R\$ 1.809,00 e R\$ 1.776,00, respectivamente, sendo esses valores inferiores ao procedimento SIGTAP (referente a R\$ 4.756,00). Além disso, um membro do CONASS mencionou que a fornecedora do mepolizumabe tem garantido uniformidade nos preços com todas as secretarias de saúde. Por fim, o representante da SAES reforçou que essa demanda não se trata de um cenário de substituição, especialmente devido às restrições de idade da indicação de uso do benralizumabe. A representante da SECTICS destacou a importância da estratificação por idade na recomendação, visto que o benralizumabe não é elegível para todos os públicos. O representante da SAES contribuiu reforçando que a vantagem econômica justifica a disponibilização de uma nova molécula no SUS. Além disso, o representante do CONASS reiterou que a eficácia do medicamento, a economia de recursos e o fato de ser mais uma opção no manejo clínico embasaram a decisão preliminar de incorporação.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação favorável para a incorporação do benralizumabe para o tratamento adjuvante de

manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. Para essa decisão, foi considerado comodidade posológica, além da economia recursos com a nova tecnologia.

Apreciação inicial do dupilumabe e reavaliação do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

Tecnologia: Dupilumabe e Omalizumabe

Indicação: tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

Solicitação: Incorporação e desincorporação

Demandante: Sanofi e Novartis

Apresentação: consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e Membros do Núcleo de Avaliações de tecnologias de saúde da UFPR.

ATA: Durante a 134ª reunião de Medicamentos da Conitec realizada no dia 02 de outubro de 2024 Teve início com a especialista médica que destacou a necessidade de terapia adicional para asmáticos graves que necessitam de altas doses de corticosteróides inalados e outros controladores, experimentando exacerbações e necessitando de corticosteróides orais. Ela enfatizou a importância da dosagem individualizada com base nos níveis de peso e IgE para o tratamento eficaz. A discussão incluiu o uso de omalizumabe, um medicamento mais antigo para asma alérgica, e mepolizumabe, um medicamento mais recente para asma eosinofílica. A comissão também considerou a reavaliação do omalizumabe e a incorporação de dupilumabe para a mesma indicação. O dupilumabe, um medicamento mais moderno, bloqueia as cascatas inflamatórias alérgicas e eosinofílicas, tornando-o eficaz tanto para asma alérgica quanto eosinofílica. No entanto, requer a identificação de um paciente como alérgico a um aeroalérgeno perene. Na sequência o técnico da Coordenação Geral de avaliações de tecnologias em saúde-CGATS apresentou uma retrospectiva sobre a incorporação do medicamento Omalizumabe, destacando a situação em que o mesmo se encontrava devido a incompatibilidade da proposta de preços apresentada pela empresa no momento da incorporação e os preços praticados na atualidade que são bem diferentes e mais altos. Logo em seguida foi feita a apresentação da proposta de incorporação do Dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 e características alérgicas, que atualmente é comparada ao Omalizumabe. Devido a evidências diretas limitadas, eles adaptaram sua estratégia para incluir comparações indiretas. Incluíram todos os estudos relacionados com Dupilumabe e Omalizumabe no que diz respeito aos resultados de eficácia, tais como taxas de exacerbação e função pulmonar. Eles só consideraram ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Não foi

identificado nenhum estudo com comparação direta entre Dupilumabe e Omalizumabe. Duas revisões sistemáticas com comparações indiretas preencheram seus critérios de elegibilidade, incluindo estudos em pacientes com 12 anos de idade e acima. Não foi encontrada diferença significativa para as taxas de exacerbação ou função pulmonar entre os dois. Na comparação indireta, foram incluídas 18 publicações, com dois estudos realizados em pacientes com menos de 12 anos. Não foi identificada diferença significativa para as taxas de exacerbação ou função pulmonar. Observou-se melhora estatisticamente significativa no que se favorece o Dupilumabe para os desfechos de segurança, incluindo eventos adversos gerais e graves e descontinuação devido a eventos adversos. A qualidade da evidência foi considerada baixa para ambas as intervenções devido ao viés de relato e sobreposição limitada nas populações de pacientes. A avaliação econômica, realizada sob a perspectiva do SUS, comparou Dupilumabe e Omalizumabe em um horizonte de 20 anos e não encontrou diferença significativa nos custos. O demandante usou um custo de R\$2.180 para Omalizumabe, com base no custo médio identificado no painel de preços. Eles também propuseram um desconto sobre o custo Dupilumabe. Em seguida foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico, revelando o surgimento de um medicamento biossimilar no horizonte. Em seguida uma paciente fez depoimentos sobre o uso do Dupilumabe, dizendo fazer uso do Dupilumabe há um ano, o que trouxe uma melhora de 95% em seus sintomas respiratórios, permitindo que eles recuperem o sentido do olfato e comam adequadamente mais uma vez. No entanto, eles ainda experimentam crises leves ocasionais e exigem o uso mínimo de um inalador de resgate. A especialista médica destacou a importância da melhora da função pulmonar em pacientes alérgicos graves, incluindo asmáticos, foi enfatizada, pois o mau tratamento pode levar à inflamação, remodelação brônquica e obstrução irreversível das vias aéreas. A discussão também destacou a importância de considerar os efeitos a longo prazo dos medicamentos, como a redução do uso de corticoides, que pode ter efeitos prejudiciais sobre os pacientes. O caso de um paciente que apresentou complicações devido ao uso excessivo de corticoides, enfatizando os potenciais benefícios do Dupilumabe no tratamento de múltiplas condições, como dermatite atópica e pólipos nasais, e seu potencial de remissão da asma. O Comitê de Medicamentos discutiu o uso de medicamentos biológicos e biossimilares, especificamente Omalizumabe e Dupilumabe, para o tratamento de asma alérgica em crianças. Os técnicos abordaram a eficácia, a redução de custos e as considerações de medicina personalizada para esses medicamentos. A discussão também abordou a negociação de preços e o potencial do SUS (sistema público de saúde brasileiro) para fornecer ambos os medicamentos, sendo que um seja utilizado na ausência de resposta do outro. Os desafios de determinar qual via inflamatória é mais dominante em um paciente e a importância de considerar fatores como peso e níveis de iG ao prescrever medicamentos também foram discutidos. Além disso, foi citado o registro de um biossimilar

para Omalizumabe, com potenciais implicações de custo para o sistema de saúde brasileiro. Após a discussão abordou-se sobre se a substituição de Omalizumabe se aplicaria a toda a população ou apenas a casos específicos. O técnico esclareceu que o Omalizumabe está atualmente incluído no Componente 1b da assistência farmacêutica especializada e não para indicações como psoríase ou dermatite. O mesmo também mencionou que alguns estados já começaram a comprar Omalizumabe para esta indicação. O comitê considerou diversos cenários, incluindo a possibilidade de fazer uma exclusão e oferecer uma nova alternativa terapêutica no SUS. Os preços elevados apresentados pela Sanofi durante a reunião foram comparados com os preços dos concorrentes e o quadro de reembolso, revelando diferenças significativas de preços. O representante da Secretaria de atenção especializada - SAES reconhece que a situação atual requer menos envolvimento do sistema se a empresa adotar práticas alternativas, mas se recusarem a substituição, o processo pode ser demorado e complexo. A preocupação é clínica e terapêutica, bem como o conforto e adaptação dos usuários, mas a cobertura não seria perdida no sistema. O mesmo salienta a importância de registrar todo o processo desta forma e reitera a política de exclusão, que é sempre sensível. No entanto, eles esclarecem que nenhum paciente está sendo negligenciado, e o objetivo é trazer uma alternativa terapêutica. O caso é emblemático porque a aprovação foi baseada em uma proposta da empresa com um valor não realizado, e é preciso haver uma estratégia para reverter a situação. O mesmo acredita que o SUS deve manter seu papel regulatório na compra e distribuição de medicamentos, e as empresas não devem ditar os termos ao Ministério da Saúde. O compromisso é claro: a empresa oferecerá o preço ou não, e a dependência do caso emblemático é importante para esclarecer os relatórios sobre o assunto. A representante dos Núcleos de Avaliações de tecnologias em saúde-NATS levanta uma dúvida sobre as implicações estratégicas dessa abordagem e pede a perspectiva da diretora do Departamento de Gestão e incorporação de tecnologias-DGITS. A diretora compartilha sua experiência e sugere que recomendar a desincorporação de Omalizumabe e a incorporação de Dupilumabe neste momento pode depender de informações adicionais. O custo da consulta no fórum público deve fazer sentido, e aqueles que desejam falar podem fazê-lo. A única coisa que está claro é que a empresa deve fornecer informações sobre seu modelo e o desconto proposto no preço de fábrica para confirmar se ele permanece independente da entidade. Após as discussões, foi encerrado o tema.

Recomendação Preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do dupilumabe e desincorporar o omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Recomendado o encaminhamento à consulta pública com parecer favorável à incorporação do dupilumabe e à exclusão do omalizumabe.

Apreciação inicial da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio 2.

Tecnologia: Vutrisirana sódica

Indicação: Incorporação

Demandante: Alnylam Farmacêutica do Brasil

Apresentação: Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica grave e muito grave.

A apresentação foi iniciada com a apresentação do técnico do DGTIS, que fez uma breve explicação do quadro da doença, e enfatizou que a tecnologia estava sob demanda do estágio 2 da doença e mostrou que não há tratamento com tecnologias medicamentosas para este estágio da doença no SUS.

Contextualizou as demandas recebidas para o tratamento da doença, em que o Inotersena foi uma das tecnologias para esta mesma fase da doença. Na sequência foi apresentado a evidência do ensaio clínico do vutrisirana que não é um ensaio clínico randomizado, mas que apresentava dados misturados entre dois ensaios clínicos randomizados utilizando o grupo placebo do estudo de um ensaio comparado ao braço vutrisirana do outro estudo, com resultados de magnitude de efeito muito grande. Desta forma, apesar da punição de risco de viés alto, a qualidade da evidência foi considerada moderada. O preço proposto foi com um desconto de 49,36% sobre o preço PMVG 18 ou para o cenário de importação direta. A avaliação econômica, um modelo de custo-utilidade baseado na classificação PND, e foram apresentados alguns pontos a serem considerados como críticos, como voltar para o estágio anterior, pular dois estados da doença no grupo sem tratamento, usar a mesma probabilidade de avança a cada ciclo de 6 meses. Além disso, as probabilidades de transição entre os estados a referência não eram verificáveis. Os resultados da análise de custo-utilidade (ACU) foi de R\$ 1.556.661,00 para o preço proposto baseado sobre o PMVG18% e de R\$ 1.116.670,00 para o cenário do preço proposto sobre a base de importação direta. Para análise do impacto orçamentário foi utilizado método epidemiológico, que utilizou diversos filtros, como taxa de diagnóstico, estágio 2 da doença e market-share iniciando em 38%, chegando a 71 pacientes no primeiro ano e de 226 pacientes ao fim dos 5 anos. Os resultados mostraram um impacto orçamentário (IO) incremental de R\$ 85 milhões no primeiro ano e de R\$ 695 milhões no acumulado de 5 anos para o cenário PMVG18% e para importação direta o IO incremental foi de R\$ 60 milhões no primeiro ano e de R\$ 495 milhões no acumulado de 5 anos. Mas o técnico realizou uma nova análise de impacto orçamentário com o número de pacientes que estavam solicitando a tecnologia concorrente por via judicial e chegou ao IO incremental no primeiro ano de R\$ 141 milhões e de R\$ 871

milhões no acumulado de 5 anos. As agências, NICE, SMC e o CAD recomendaram o uso do vutrisirana no sistema de saúde deles.

Posteriormente foi apresentado o MHT por técnica do DGTIS, que identificou a tecnologia Eplontersena, com estudos em fase 3, com registro somente no FDA e o NICE está com relatório em desenvolvimento.

Na sequência houve a participação da perspectiva do paciente, que é portador da doença desde 2018, que descreveu os sinais e sintomas clínicos, e na sua família há diversos entes que tem a doença e que em 2018 ele só tinha duas opções de tratamento, o transplante ou o uso do tafamidis. O uso do tafamidis não teve grandes melhoras, e com a evolução das tecnologias primeiro o patisirana e depois trocou para o vutrisirana e teve uma melhora significativa e que a sua mudança para o vutrisirana foi devido a sua posologia e facilidade de uso, e que impactava na estabilidade do tratamento, e que o tratamento com a nova tecnologia sua qualidade de vida melhorou muito em todos os aspectos, desde a sua parte motora até os aspectos psicológicos. O paciente foi questionado se as melhoras foram relacionadas ao uso do patisirana ou ao uso do vutrisirana e respondeu que foi quando fez o uso do patisirana e que sua melhora o tirou da fase 2 para a fase 1 da doença.

Foi aberto para perguntas ao técnico, e uma discussão longa foi feita em relação ao grau de certeza da evidência, que colocado pelo técnico como moderada, e foi questionado se realmente esta era a melhor classificação da certeza da evidência, pois a evidência advinha de um ensaio clínico não randomizado, com grupo placebo advindo de outro estudo. Desta forma, uma discussão de conceitos metodológicos foi feita para que o nível de evidência ficasse mais claro.

Para ajudar na discussão, foi feita uma fala da especialista, que contribuiu com os dados históricos sobre a evolução do tratamento e mostrou que existe desde 2011 um tratamento para os pacientes e que o uso do placebo não era mais ético para ser utilizado, já que as drogas já mostravam benefício significativo sobre a doença. Além disso, foi mostrado que o avanço do estágio da doença era muito variável, mas que em média demorava 4 a 5 anos do estágio 1 para o estágio 2 e um pouco menos para o estágio 3. Em relação ao número de pacientes, a especialista mostrou que só ela tinha um registro de mais de 240 casos e que 32% estavam em estágio 2 da doença, 80 casos.

Entretanto, foi colocado que é importante que as ferramentas de análise crítica da avaliação de tecnologia em saúde (ATS) não sejam modificadas a luz das evidências. No entanto, foi discutido que o contexto da análise das evidências mostra a eficácia da tecnologia e que se o estudo fosse analisado de forma isolada haveria um rebaixamento no nível de evidência e uma interpretação de não eficácia.

Foi questionado para a especialista de como na prática os pacientes estavam sendo tratados, e foi colocado que os pacientes estão sendo tratados com o que se tem e muitas vezes o tafamidis tem sido utilizado nos pacientes em estágio 2.

Novamente, retornou-se a discussão do nível de evidência, pois foi questionado se há lato risco de viés, e só por isso já seria o bastante para rebaixar 2 níveis no GRADE, porque o técnico estava classificando como moderado. Foi explicado, que o GRADE não é rígido na sua classificação, pois o contexto da evidência deveria ser levado em consideração e por isso foi retirado 1 ponto na classificação do GRADE e classificado como moderada.

Dado o contexto do uso do tafamidis em pacientes em estágio 2, foi colocado se o custo do tafamidis não deveria ser colocado para o grupo de pacientes em estágio 2, pois isso parece que é o que ocorre na prática. Pois os resultados da análise de custo-utilidade apresentados são impraticáveis, e foi sugerido que a empresa pudesse apresentar nova modelagem, preço proposto mais baixo e algum modelo de compartilhamento de risco na consulta pública.

Desta forma, foi resumido que a evidência mostra eficácia com alto grau de incerteza sobre o tamanho do efeito, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) na ordem de mais de R\$ 1,1 milhões e um IO incremental de mais de R\$ 140 milhões por ano, e desta forma, foi encaminhado com recomendação de não incorporação de forma unânime, mas com a ressalva da representante dos NATS que ela considera a evidência como baixa e que a tecnologia pode melhorar e não provavelmente melhora.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê, presentes na 134ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram, por decisão unânime, com recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio 2.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eder Gatti Fernandes	SVSA/MS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS

Fernando Sabiá Tallo	AMB
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
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
Zênia Maria Maciel Lavra	SECTICS/MS

3 de outubro de 2024

Informações adicionais de tacrolimo tópico 0,03% e tacrolimo 0,1% para o tratamento de pacientes com dermatite atópica

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

Indicação: Incorporação

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

Apresentação: tratamento da dermatite atópica em pacientes acima de 2 anos de idade de qualquer gravidade.

A apresentação foi iniciada com a apresentação do técnico do NATS de diadema, que contextualizou o cenário em discussão, do uso do tacrolimo para esta população como segunda linha de tratamento, que no momento não há nenhuma tecnologia descrita no PCDT. Há diversos fabricantes desta tecnologia, e foram apresentados o PMVG 18% e os preços praticados nas compras públicas. Após busca pelas evidências, foram identificados 10 estudos que a maioria continha alto risco de viés, principalmente relacionados ao processo de randomização. Foi apresentado os benefícios do tacrolimo por uma metanálise dos dados dos ensaios clínicos, mas não foi identificadas diferenças em relação a qualidade de vida e nos eventos adversos. Foi apresentado o modelo de árvore de decisão para uso ou não uso do tacrolimo, os custos para cada braço e o resultado da análise de custo-efetividade incremental, R\$ 14.660,93, na análise de sensibilidade o que mais impactou foi a probabilidade de melhora clínica e o custo do medicamento. Também foi colocado que os dados foram extremamente pesquisados, para que o uso na prática ficasse muito próximo do modelado. Na análise de sensibilidade probabilística foi mostrado que a maioria das análises caíram no quadrante de custo-efetividade incremental, mas que devido a variação dos resultados dos ensaios clínicos, houve uma porcentagem que mostrou menor benefício a um custo maior. Na análise do impacto orçamentário houve duas mudanças em relação a apresentação anterior, a primeira em relação ao uso da quantidade que foi baseada na pesquisa dos formulários aos pacientes, e a segunda em relação como foi construído o modelo de custo. Desta forma foram apresentados os números estimados de potenciais usuários, que variou de 250 mil a 450 mil e o número de tubos, que variou de 290 mil a 963 mil para 0,03% e de 2,5 milhões a 3,7 milhões para o tubo de 0,1%. Dados compartilhados pela CMED mostraram uma difusão de 5% no primeiro ano aumentando de forma progressiva para 15% em 5 anos. Desta forma o impacto orçamentário (IO) incremental teve dois cenários, no cenário 1 baseado nas respostas ao especialista o IO incremental foi de quase R\$ 13 milhões no primeiro ano e de R\$ 131,5 milhões no acumulado de 5 anos, e, no cenário 2 baseado nas estimativas da literatura, o primeiro ano teve um IO incremental de R\$ 7,9 milhões no primeiro ano e de R\$ 80,3 milhões no acumulado de 5 anos. As agências internacionais não tinham avaliação da tecnologia em saúde, mas todos (NICE, SMC, CENETEC) faziam recomendações para o tratamento de dermatite atópica com o tacrolimo.

Foi aberto ao plenário para perguntas ao técnico e aos especialistas. O especialista foi questionado se os dados apresentados estavam alinhados com a realidade, e a especialista declarou que não tinha qualquer conflito de interesse com a matéria e coordenava um ambulatório especializado em dermatite atópica e colocou que o corticoide é muito potente nestes casos e que o tacrolimo era uma opção para regiões de alta absorção aos corticoides e que então ocasionavam os efeitos adversos do corticoide de

uso prolongado. Segundo especialista, foi na mesma direção em relação ao uso do tacrolimo e que os dados apresentados estão mais próximos da realidade. Uma explanação foi feita em relação ao uso na prática, e foi questionado se não haveria o risco de uma migração em massa para o tacrolimo e que devido ao custo não pudesse ficar restrito a área específica do corpo, mas ambos os especialistas disseram que não havia este risco, pois o corticoide é mais eficiente, e que o tacrolimo seria para uso de tratamento pró-ativo, depois que passado a fase aguda entrava com o tacrolimo e que este uso é inclusive menor, usado duas vezes por semana. Após esclarecimento, os especialistas foram dispensados e iniciou-se o encaminhamento da recomendação inicial para a consulta pública. Foi realizado uma breve resumos dos dados e sem mais nenhum questionamento técnico adicional a recomendação foi encaminhada como favorável a incorporação do tacrolimo.

Recomendação inicial: Os membros do Plenário, presentes na 134ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram, por decisão unânime, com recomendação final favorável à incorporação ao SUS do tacrolimo 0,03% e 0,1% sódica para o tratamento da dermatite atópica em pacientes acima de 2 anos de idade de qualquer gravidade.

Apreciação inicial do furoato de mometasona 0,1% para o tratamento de pacientes com dermatite atópica.

Título do tema: Furoato de mometasona 0,1% para o tratamento de dermatite atópica. **Tecnologia:** Furoato de mometasona 0,1% tópico.

Indicação: Pacientes com dermatite atópica com qualquer grau de gravidade a partir de 2 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema: Apresentado por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo – Diadema (NUD).

ATA: Inicialmente, a colaboradora do NATS contextualizou a demanda, discorrendo sobre as características da dermatite atópica e sobre alguns aspectos acerca do PCDT. Esclareceu as apresentações disponíveis no mercado para essa tecnologia e, em seguida, apresentou os desfechos de interesse, que incluem: eficácia e segurança, melhora clínica avaliada por escala validada, prurido, qualidade de vida, eventos adversos em gerais, eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos. Em relação aos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos, três compararam a

mometasona com acetato de hidrocortisona e dois ao placebo. Em todos os estudos que compararam o furoato de mometasona com o acetato de hidrocortisona, foi utilizada a versão em creme da tecnologia. Quanto à avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-utilidade e o modelo escolhido foi árvore de decisão. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do tratamento da dermatite atópica com furoato de mometasona, em comparação ao acetato de hidrocortisona, foi de -R\$ 2.579,56 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). O resultado negativo foi obtido devido à maior probabilidade de melhora clínica proporcionada pela mometasona. Sobre a análise de impacto orçamentário, com base na literatura, o resultado variou entre R\$ 29.001.550,31 e R\$ 165.225.161,10 em cinco anos, a depender da difusão da tecnologia. Em seguida, foi apresentada a perspectiva do paciente, que contou com um total de 8 inscrições. Durante a apresentação do conflito de interesse, a representante da associação de pacientes declarou que trabalha em instituição que recebe apoio de diversas empresas, todavia, seu envolvimento não representa favorecimento às indústrias com as quais tem parceria. Foi apresentada uma análise básica das respostas obtidas (total de 33 respostas) em uma enquete nas redes sociais com o objetivo de coletar informações sobre a experiência dos pacientes e cuidadores no uso da tecnologia. Os principais pontos obtidos foram: a maioria das pessoas utiliza o medicamento; há uma eficácia da tecnologia percebida entre os usuários; ocorre o retorno da dermatite na ausência do medicamento e a maioria mencionou o alto valor da tecnologia. No que diz respeito à apresentação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) foram identificadas quatro tecnologias, a saber: ruxolitinibe; roflumilaste; tapinarof e difamilast, com aprovações sanitárias ou recomendações de outras Agências de ATS. Em seguida, em discussão do plenário, a representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) expressou sua preocupação sobre a apresentação da perspectiva do paciente, ressaltando que as associações são bem-vindas quando se trata de um paciente associado, considerando que tais pacientes possuem capacidade cognitiva para se auto representarem. Ademais, se a perspectiva do paciente for apresentada a partir de uma pesquisa, esta deve conter os rigores metodológicos necessários. Por fim, foi solicitado que a perspectiva do paciente não fosse considerada. A equipe responsável esclareceu que oito pessoas se inscreveram na chamada pública e havia duas representantes, no entanto, quando o tema foi pautado novamente, elas não puderam participar. Também foi informado que a ordem do sorteio foi respeitada, considerando os critérios de prioridade e esgotando a lista. Assim, a representante atual de pacientes, na qualidade de associação de pacientes, foi selecionada. Adicionalmente, foi questionada a qualificação das pessoas nas inscrições, solicitando-se mais detalhes para aceitar representantes dos pacientes. Também foi trazido à discussão o conceito de empresa social com fins lucrativos e organização não governamental sem fins lucrativo, destacando que é inadequado ter na perspectiva social um representante de uma empresa com fins lucrativos, pois esta não possui

representatividade no âmbito social. Seguindo a discussão no plenário, a especialista esclareceu que se evita o uso de medicamentos sistêmicos para dermatite atópica e, para aqueles que já estão nesse tratamento, o ideal é evitar o aumento de dose. Esclareceu, também, que se evita o uso de corticoide de maior potência em crianças. Os especialistas concordaram que poderia haver uma substituição de medicamentos, considerando os efeitos adversos da dexametasona, que está cada vez mais em desuso. O especialista também destacou que a dexametasona não é tão potente e apresenta mais efeitos adversos quando comparada à mometasona, que é um medicamento mais seguro. Por fim, O NATS pontuou que os estudos considerados para o levantamento de literatura foram estudos de utilização de medicamentos gerais para a dermatite, que incluíam corticoide tópicos e o tacrolimo, e a taxa de utilização foi construída dentro desses dois cenários. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec iniciou a votação para deliberar a recomendação preliminar. Nesse momento foi lembrada a avaliação da evidência, com os estudos mostrando a melhora nos desfechos, a razão custo-efetividade incremental que indicou uma relação de economia com QALY negativo e melhora clínica com custo menor e a Avaliação de Impacto Orçamentário variando entre R\$ 29 milhões a 165 milhões. Ressaltou-se, ainda, as falas dos especialistas sobre a necessidade de um corticoide mais seguro. Por fim, o Comitê deliberou, por unanimidade, que o tema fosse encaminhado à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do furoato de mometasona 0,1% tópico para o tratamento de pacientes com dermatite atópica com qualquer grau de gravidade a partir de 2 anos de idade.

Apreciação inicial do metotrexato para o tratamento de pessoas com dermatite atópica grave

Tecnologia: Metotrexato em comprimido de 2,5 mg ou em solução injetável de 25 mg/mL e 100 mg/mL.

Indicação: Tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada ou grave.

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema (NATS/UNIFESP-Diadema) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: Dando continuidade à apreciação de tecnologias em saúde para a dermatite atópica, a colaboradora do NATS/UNIFESP-Diadema contextualizou que o metotrexato é uma opção de tratamento *off label* para a dermatite atópica, que poderia ser uma alternativa sistêmica devido à limitação de uso prolongado da ciclosporina, indicada por um período de até dois anos contínuos, preferencialmente não passando de 12 meses, que o metotrexato é de uso adulto e pediátrico e que possui registros de compras públicas, possivelmente para outras indicações; informou que a evidência clínica é composta por três ensaios clínicos randomizados que avaliaram a apresentação oral, com doses, posologias e tempo de tratamento distintos, sendo um de alto risco de viés e dois com algumas preocupações em sua qualidade metodológica; destacou que os resultados de melhora clínica favorecem a ciclosporina em 12 semanas, favorecem o metotrexato em 60 semanas e é próximo da nulidade entre as tecnologias em 36 semanas, em crianças e adolescentes, favorecem a ciclosporina em 8 semanas e é próximo da nulidade entre as tecnologias em 12 e 24 semanas, em adultos, independentemente das escalas SCORAD ou EASI de melhora clínica, e que os resultados de qualidade de vida em crianças, adolescentes e adultos não demonstraram diferença significativa entre ciclosporina e metotrexato, assim como os resultados de eventos adversos gerais e graves e descontinuação por eventos adversos para a mesma população, com certeza geral da evidência julgada como baixa para todos os desfechos; concluiu que o metotrexato e a ciclosporina apresentam resultados próximos nos desfechos de melhora clínica e qualidade de vida, que a ciclosporina demonstrou melhores resultados nas semanas iniciais do tratamento, podendo estar associado à resposta clínica mais rápida, que o metotrexato evidenciou resultados melhores na fase de seguimento, podendo estar associado ao melhor controle da doença, e que o perfil de segurança entre metotrexato e ciclosporina foi semelhante; mostrou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) dominante para o metotrexato de uso oral, com maior efetividade e menor custo em relação à ciclosporina, corroborada pela análise de sensibilidade probabilística e apresentando a probabilidade de melhora clínica como o parâmetro mais impactante na análise de sensibilidade determinística, e que tende a aumentar a RCUI com uma possível incorporação do dupilumabe e do upadacitinibe para os pacientes não respondedores; apontou uma economia de cerca de R\$ 9,1 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 53,4 milhões ao final de cinco anos com uma possível incorporação do metotrexato de uso oral e uma economia de cerca de R\$ 8,3 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 48,4 milhões ao final de cinco anos com uma possível incorporação do metotrexato de uso oral e injetável, considerando uma estimativa epidemiológica de cerca de 79 mil

pacientes por ano e o uso parcial de ciclosporina no grupo comparador em ambos os cenários da análise de impacto orçamentário, e ressaltou que não foram encontrados documentos específicos do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica nas agências de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE), do Canadá (CDA-AMC), da Escócia, da Austrália, entre outras, mas que alguns relatórios de recomendação do NICE e do CDA-AMC mencionam o metotrexato como opção de tratamento sistêmico da dermatite atópica de moderada a grave. No monitoramento do horizonte tecnológico, a colaboradora do DGITS identificou abrocitinibe, upadacitinibe, dupilumabe e baricitinibe, com estudos em fase 4 e com registro na Anvisa, e lebriquizumabe, tralocinumabe, ivarmacitinibe, nemolizumabe, amlitelimabe, e rocatinlimabe, com estudos em fase 3. Na perspectiva do paciente, a participante relatou o uso do medicamento por cerca de um ano e meio, terminando em agosto de 2021, período em que alterou a dose e a posologia por algumas vezes por motivos de intolerância, o que impactou negativamente em seu tratamento, alternando entre melhoras e pioras clínicas, e contou que utiliza o dupilumabe desde setembro de 2021, alcançando resultados bem satisfatórios. Questionada, a paciente afirmou que usava somente medicamentos tópicos concomitantemente ao metotrexato. Questionada, a colaboradora do NATS alegou que a solicitação de inclusão do metotrexato no arsenal terapêutico disponível no SUS para o tratamento da dermatite atópica não tem relação com os medicamentos tópicos, mas com a impossibilidade de uso prolongado da ciclosporina, refletindo na possibilidade de uso do metotrexato durante o período de manutenção com imunossupressor sistêmico e de redução na indicação dos imunobiológicos. A médica especialista esclareceu que se utilizava muito metotrexato antes da incorporação da ciclosporina, inclusive por questões de custo, mas que atualmente o uso da ciclosporina é maior, até pela questão do metotrexato ser *off label*; que a indicação entre os dois medicamentos está mais relacionada com a resposta do paciente; que o efeito da ciclosporina é mais rápido e seus eventos adversos são distintos e menos frequentes em comparação com o metotrexato; que o metotrexato de via oral é mais utilizado do que a forma subcutânea, mas que a disponibilidade de diferentes apresentações favorece a adesão terapêutica devido à comodidade posológica, considerando a diversidade socioeconômica dos pacientes, e que a ampliação do arsenal terapêutico para o tratamento da dermatite atópica é necessário devido à variedade de comorbidades e de resposta clínica apresentadas pelos pacientes. Questionadas, a especialista afirmou que há um consenso quanto à posologia do metotrexato, que geralmente é de 0,4 a 0,6 mg/kg/semana ou de 10 mg/m²/semana, e a colaboradora do NATS explicou que a avaliação econômica considerou a eficácia do metotrexato por 24 semanas, pois com 12 semanas estaria subestimando o efeito da intervenção, e que estas informações seriam atualizadas na versão do Relatório de Recomendação que será submetida à consulta pública. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou sobre algumas

questões, como: (i) as evidências clínicas e econômicas favoráveis ao metotrexato como alternativa terapêutica na dermatite atópica; (ii) o uso consagrado da intervenção e do comparador e a dificuldade de se encontrar novos estudos com metodologias mais robustas para estas tecnologias e (iii) a importância da inclusão do metotrexato no arsenal terapêutico para o tratamento da dermatite atópica.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª Reunião Ordinária, realizada no dia 3 de outubro de 2024, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do metotrexato para o tratamento de pessoas com dermatite atópica grave. Considerou-se as evidências clínicas e econômicas favoráveis à incorporação do metotrexato e a importância da sua inclusão no arsenal terapêutico para o tratamento da dermatite atópica.

Apreciação inicial dos inibidores da tirosina quinase para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de terapia.

Apreciação inicial dos inibidores da tirosina quinase para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de terapia.

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase em 1ª e 2ª linhas

Indicação: Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático

Solicitação: Incorporação

Demandante: Conitec e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS)

Apresentação: NATS Fiocruz – RJ e NATS UERJ

ATA: Iniciou-se a apresentação da demanda pela apresentação de características do câncer de pulmão com translocação ALK por médico oncologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA). O médico explicou que o tratamento do tipo de câncer de pulmão com mutação ALK deve ser conduzido com inibidores de tirosina quinase com preferência de utilização de medicamento de terceira geração como primeira opção em primeira linha. Disse também que uma vez que o indivíduo falha a um medicamento de uma

determinada geração o tratamento subsequente se faz com um medicamento de uma geração superior ao utilizado no tratamento inicial. Ao final da explicação do médico, a técnica do NATS da Fiocruz-RJ iniciou a exposição das evidências clínicas sobre as tecnologias. A técnica falou inicialmente sobre o estudo de *overview* de revisões sistemáticas elaborado pelo grupo de pesquisadores do qual faz parte a respeito do tratamento de câncer de pulmão avançado e metastático com translocação ALK com inibidores de tirosina quinase de primeira geração. Disse que os medicamentos de segunda e terceira geração registrados no Brasil foram incluídos no estudo como intervenções e o crizotinibe, um de primeira geração já incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), como comparador. Explicou que os medicamentos de segunda geração avaliados foram alectinibe e brigatinibe e o de terceira o lorlatinibe. Disse que para o entrectinibe, um medicamento de segunda geração, o registro ainda estava em análise pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e, por isso, esse medicamento não fora incluído na avaliação. Iniciou então a apresentação dos resultados do estudo de *overview* de revisões sistemáticas, falando sobre a qualidade das evidências para o desfecho sobrevida global. Disse que entre as revisões sistemáticas recuperadas, havia duas de melhor qualidade metodológica que foram então utilizadas para avaliar os efeitos relativos dos medicamentos. Disse que, para o desfecho de sobrevida global, a única intervenção para qual havia estudo com dados de sobrevida global maduros foi o alectinibe. Explicou que em relação ao crizotinibe, o tratamento com alectinibe prolongou a sobrevida global dos pacientes e que esta evidência estaria associada a alta certeza. Para as outras comparações não houve diferenças estatísticas observadas. Seguiu explicando que, sobre a sobrevida livre de progressão, outro desfecho clínico, a evidência estaria associada à alta certeza. Disse que os medicamentos de gerações mais avançadas foram mais eficazes que os de gerações menos recentes e que os da mesma geração não foram diferentes entre si. Da mesma forma, apresentou que para os desfechos sobrevida livre de progressão sem metástase e grau de regressão tumoral, os tratamentos com medicamentos de 2ª e 3ª gerações foram associados a melhor desempenho, e sem diferença entre eles, mas com certeza de evidência baixa e muito baixa. Sobre os eventos adversos disse que não havia diferenças entre os medicamentos de geração mais avançada e o crizotinibe. Comentou que em resultado isolado o alectinibe poderia ser mais seguro que crizotinibe. Sem mais seguiu para a apresentação das evidências clínicas sobre o uso de inibidores de tirosina quinase em segunda linha. Explicou que para avaliar a classe de medicamentos inibidores de tirosina quinase em segunda linha considerou os medicamentos registrados no Brasil para segunda linha, como feito no estudo de *overview* de revisões sistemáticas. Assim disse que como intervenções avaliou os medicamentos crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe e como comparador utilizou a quimioterapia, hoje preconizado para uso no SUS como tratamento de segunda linha. Explicou que para a avaliação da segunda linha de

tratamento foram captados estudos do tipo revisão sistemática e ensaios clínicos controlados randomizados de fase 3. Em relação ao efeito relativo desses tratamentos na sobrevida global explicou que não se observou diferenças entre alectinibe e crizotinibe quando comparados à quimioterapia, mas que a certeza dessa evidência seria baixa. Já em relação à sobrevida livre de progressão explicou que os tratamentos com inibidores de tirosina quinase foram mais eficazes que com quimioterapia, com alta certeza de evidência. Finalizou dizendo que, em relação à segurança, avaliada pela incidência de eventos adversos moderados, o tratamento com brigatinibe foi menos seguro que com alectinibe. Na sequência representante do NATS – UERJ iniciou a apresentação dos aspectos econômicos associados à utilização dos tratamentos com inibidores da tirosina quinase. Dessa forma explicou que foi elaborado um estudo de custo-utilidade, em modelo de sobrevida particionada. Disse que em função da lógica de tratamento com a necessidade de utilização de gerações mais avançadas a cada falha, foi possível identificar e comparar sete alternativas de tratamento compostas pela combinação de medicamentos de primeira e segunda linhas com uso em sequência. O técnico do NATS-UERJ disse que na composição do modelo, considerou-se que apenas o tratamento com alectinibe em primeira linha quando comparado ao crizotinibe estaria associado com uma sobrevida global mais longa, enquanto a sobrevida global observada para tratamentos em primeira linha com lorlatinibe ou brigatinibe não seria diferente da observada com tratamento com crizotinibe, em concordância com os achados do estudo apresentado pelo NATS Fiocruz-RJ. O técnico apresentou então as sete alternativas comparadas, explicando que foram três com inibidores de tirosina quinase em primeira linha (brigatinibe, alectinibe e lorlatinibe) associados a quimioterapia na segunda linha. Disse que em outras três alternativas as condutas seriam crizotinibe em primeira linha seguido de brigatinibe em segunda linha; alectinibe em primeira linha seguido por lorlatinibe em segunda linha e brigatinibe em primeira seguido de lorlatinibe. Explicou que a sétima alternativa foi o comparador com o preconizado no SUS, qual seja, crizotinibe em primeira linha seguido por quimioterapia. Disse que os valores dos tratamentos foram os referentes às propostas comerciais submetidas pelas empresas fabricantes dos medicamentos, que foram oficiadas sobre o estudo. Sobre o custo mensal do crizotinibe, disse que, no caso base utilizou R\$6.492, referente à proposta do demandante ainda não implementada, mas que fez um cenário com o valor captado no Banco de Preços em Saúde de R\$14.352. Explicou que outros custos foram extraídos do relatório de apreciação inicial do alectinibe, que fora apreciado pelo Comitê de Medicamentos da Conitec em 2023. Em seguida apresentou os resultados falando que a alternativa mais custo-efetiva em relação às outras foi a com brigatinibe em primeira linha e quimioterapia em segunda linha. Disse que caso se utilize o preço de R\$ 14.352,00 para o crizotinibe o valor da razão de custo-efetividade incremental ficaria abaixo do limiar de R\$ 120.000,00. Disse que as alternativas com medicamentos de segunda e terceiras

gerações em segunda linha foram dominadas, com exceção da alternativa alectinibe seguida por lorlatinibe, cuja razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 968 mil por ano de vida ajustado pela qualidade. Disse que para serem custo-efetivos os custos mensais dos tratamentos com os novos inibidores de tirosina quinase deveriam variar em torno de R\$ 7.500,00. Falou que para se estimar o impacto orçamentário se considerou uma população de elegíveis em torno de 300 pacientes ano. Disse que o impacto acumulado em cinco anos variou entre R\$ 38 milhões para a incorporação do brigatinibe em primeira linha sem nenhum em segunda até R\$ 248 milhões para a incorporação do alectinibe em primeira linha e lorlatinibe em segunda linha. Sem mais iniciou-se a apresentação da perspectiva do paciente, momento em que dois pacientes diagnosticados com câncer de pulmão com translocação ALK prestaram o depoimento sobre o uso de inibidores de tirosina quinase como tratamento em primeira e segunda linha. Os pacientes relataram que o uso de inibidores da tirosina quinase promoveu a remissão da doença e metástases, trouxe melhoria de qualidade de vida e retorno às atividades normais de vida. Disseram que o tempo de tratamento com inibidores de primeira e segunda geração até o aparecimento de novas metástases ou progressão da doença foi mais ou menos de dois anos. Ambos disseram que hoje utilizam tratamento com lorlatinibe, de terceira geração, após progressão com tratamentos com inibidores de segunda ou primeira geração. Depois iniciou-se a apresentação do monitoramento do horizonte tecnológico. A técnica falou que para primeira linha foi identificada uma opção terapêutica com registro no *Food and Drug Administration* e na *European Medicines Agency*, mas ainda sem registro no Brasil e outras seis sem registro em nenhum órgão sanitário. Para segunda linha disse que havia três opções, mas ainda sem registro no Brasil. Em seguida membros do Comitê de Medicamentos comentaram sobre a apresentação do médico e do técnico da UERJ. Ao médico questionou-se sobre as linhas de tratamento, se de fato seria necessário utilizar linha posterior após falha. O médico confirmou que se faz o tratamento seguindo essa lógica das linhas. Para o técnico do NATS da UERJ se questionou, sobre o valor do tratamento mensal com o crizotinibe que fora extraído do relatório em contraponto ao que fora extraído do Banco de Preços em Saúde, a pertinência do uso de um valor ou outro. O técnico respondeu que o mais apropriado seria utilizar o valor do relatório uma vez que se trata de uma proposta comercial, da mesma forma que foram utilizadas as propostas comerciais das empresas dos outros inibidores de tirosina quinase. No mais foram feitas ponderações por membros do Comitê sobre a possibilidade de ainda obter após a consulta pública preços menores para os novos medicamentos, reconhecida a efetividade, uma vez que o valor médio estimado de custo mensal para que os tratamentos fossem custo-efetivos foi de R\$ 7.500,00. Assim, optou-se por emitir parecer preliminar desfavorável à incorporação na busca por preços ofertas de preços menores para os novos tratamentos. Sem mais foi finalizada a avaliação dessas pautas.

Recomendação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 03 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos inibidores de tirosina quinase para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK avançado ou metastático em primeira e segunda linha.

Apreciação inicial da Donepezila para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer grave.

Título do tema: Donepezila para o tratamento de doença de Alzheimer grave.

Tecnologia: Donepezila

Indicações: Adultos sintomáticos da demência de Alzheimer grave.

Solicitação: Incorporação

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

Apresentação: Parecerista do NATS do Hospital das Clínicas de Ribeirão preto.

ATA: A reunião foi iniciada com a apresentação da contextualização e necessidade da demanda pelo membro do NATS. O parecerista apresentou a tecnologia em avaliação e sua indicação de uso, detalhamento sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença de Alzheimer nos pacientes. Foram apresentadas também a pergunta de pesquisa, evidências clínicas (caracterização dos estudos, risco de viés e certeza de evidências) e evidências econômicas.

Uma Metanálise *pairwise* demonstrou que em pacientes graves o tratamento com donepezila isolada é mais eficaz do que com placebo para ganhos de cognição e capacidade funcional. Evidências indiretas de pacientes moderados-graves revelou que a abordagem combinada com donepezila+memantina não é diferente dos tratamentos monoterápicos com donepezila e memantina para ganhos cognitivos medidos por meio do mini-exame do estado mental.

Foi realizada análise de custo-utilidade. Para um horizonte de 14 anos, equivalente a *lifetime*, o tratamento combinado livremente de donepezila + memantina foi associado a um maior benefício quando comparado à memantina isolada apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.187 para cada QALY ganho. a incorporação da donepezila isolada e combinada com memantina resultam em benefícios clínico e efetividade incrementais comparada à memantina isolada e com RCEI dentro dos limiares de custo-efetividade estabelecidos pelo SUS. A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente os valores de utilidade de estudo internacional e longo tempo de

publicação. A análise de impacto orçamentário, foi identificou que a ampliação da donepezila para pacientes grave no SUS poderia gerar economia ou incremento de custo, a depender do cenário e *market share* adotado. Não houve tecnologias encontradas no monitoramento do horizonte tecnológico.

Na sequência foi ouvida a perspectiva do paciente. A representante destacou sua trajetória a partir de 2012 quando a mãe teve diagnóstico da doença de Alzheimer. A adaptação à donepezila foi tranquila, com boa adesão. Apenas nos primeiros dias houve episódios de vômito e diarreia. O medicamento trouxe estabilidade no quadro. A mãe viveu 10 anos com a doença de Alzheimer e nos últimos quatro anos fez uso da donepezila associada à memantina. Manteve boa parte da linguagem preservada e manteve sua capacidade de interação social preservada.

Após, a especialista convidada fez comentários complementares ao que foi apresentado pelo parecerista destacando que a partir da fase moderada e grave há indicação de associação da memantina. Explicou a partir de perguntas da comissão, que a associação da memantina é uma prática clínica em pacientes moderados a graves para melhorar atenção e comportamento. Após, os pareceristas destacaram que hoje o PCDT define que se o paciente evolui claramente para a forma grave ele precisa interromper a donepezila e é exatamente isso que os especialistas buscam modificar. Que os pacientes possam continuar em uso da donepezila.

Recomendação preliminar: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 134ª Reunião ordinária, realizada em 3 de outubro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da donepezila em monoterapia para tratamento da doença de Alzheimer grave e desfavorável à incorporação da associação donepezila e memantina para doença de Alzheimer grave.

NOME	INSTITUIÇÃO
Carlos Eduardo Menezes de Rezende	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Fernando Sabiá Tallo	AMB
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS

Heber Dobis Bernarde	CONASS
Irineu Francisco Delfino Silva	AMB
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS