

Ata da 138ª Reunião Ordinária da Conitec**Comitê de Medicamentos**

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

Ausentes: CFM

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

12 de março de 2025

Assinatura da ata 137ª Reunião Ordinária da Conitec.

Apresentação das contribuições de consulta pública da satralizumabe para o tratamento de pacientes com doenças do espectro da neuromielite

Título do tema: Satralizumabe para o tratamento de pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica

Tecnologia: Satralizumabe.

Indicação: Pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do satralizumabe para tratamento de DENMO em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) no SUS.

Consulta Pública (CP) nº 01/2025: Disponibilizada no período de 16/01/2025 a 04/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 01/2025: Realizada por colaboradora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: Inicialmente, a empresa demandante, Roche, apresentou brevemente os principais aspectos clínicos da doença, epidemiológicos e as evidências clínicas sobre o tratamento para neuromielite óptica com o satralizumabe. Em seguida, a Roche abordou a proposta ajustada endereçada para o subgrupo de pacientes com doença ativa e o desconto mais expressivo em relação ao preço, 60% em relação ao preço de fábrica. Destacou a redução de custos de tratamento e no impacto orçamentário, representando uma redução de 74%, correspondente à R\$ 247.645.549. Por fim, a Razão de custo utilidade incremental ficou em R\$ 1.716.891/ QALY. Posteriormente, em resposta ao Plenário, a empresa esclareceu que o subgrupo com a doença ativa diz respeito à pacientes que apresentam uma urgência de tratamento, apresentam surto e estão em risco e recaída. Pontuou ainda, a gravidade da neuromielite óptica, por abranger pacientes que internam mais e que em poucos surtos perdem a funcionalidade e a necessidade em ter um tratamento garantido para os pacientes. Ainda em resposta ao plenário, foi destacado que as características socioeconômicas são determinantes para qualificar quais pacientes terão acesso ao tratamento não disponibilizado pelo SUS, destacando que o paciente que obtiver o acesso, correrá grande risco. Sobre a caracterização da doença ativa foi esclarecido que é possível defini-la com precisão, sendo aquela que houve um surto, uma recaída, nos últimos 12 meses independente do tratamento. Sobre a fundamentação para o recorte populacional foi pontuado que há evidência científica para suportar a indicação de tratamento para o subgrupo. Destacou-se que satralizumabe é o único com indicação a partir dos 12 anos em comparação as outras duas terapias aprovadas no Brasil e que a doença pode ser ativa em qualquer idade. Na sequência, a técnica do DGITS realizou a apresentação da análise qualitativa de consulta pública, relembrou a recomendação inicial, que foi desfavorável, principalmente, por conta dos dados apresentados sobre custo-efetividade e impacto orçamentário que foram considerados desfavoráveis. Foram recebidas 894 contribuições. Boa parte das contribuições 882 (98,7%) foi favorável à incorporação da tecnologia e os principais argumentos incluíram: efetividade; segurança e adesão; inexistência de medicamentos incorporados no SUS; falha terapêutica dos medicamentos off-label; qualidade de vida e acesso ao medicamento. Das 111 (12,4%) contribuições que referiram experiência com a tecnologia, os efeitos positivos citados incluíram: efetividade; praticidade da administração e adesão. As tecnologias citadas distintas do satralizumabe, foram principalmente: rituximabe; azatioprina; prednisolona, inebilizumabe; imunoglobulina; metilprednisolona; micofelonato. Posteriormente o Nats iniciou a apresentação das contribuições acerca das evidências clínicas, que reforçaram os estudos descritos no dossiê do demandante; a eficácia da tecnologia e a incorporação evidenciando o alto custo da medicação. Na parte econômica, por sua vez, as principais contribuições do demandante foram: preço proposto para a tecnologia (R\$ 20.100,52); chance de surtos no braço satralizumabe (HR 0,24) e população elegível. A razão de custo-utilidade incremental do modelo atualizado pelo demandante foi de R\$ 1.716.891 e a análise de sensibilidade probabilística foi de R\$ 1.814.756/AVAQ. No que diz respeito à análise crítica do impacto

orçamentário, para o cenário proposto, o valor acumulado foi de R\$ 387 milhões. Por sua vez, o custo anual da tecnologia para um paciente seria de R\$ 15.935.081, já os custos com testes para detecção de anticorpos AQP4-IgG em cinco anos seria de R\$ 889.588,20. Após a finalização da apresentação do NATs, o Plenário fez questionamentos à especialista do tema, a qual respondeu que o foco da tecnologia agora seria para pacientes que estão com a doença ativa e estão com falha a outros tratamentos, e que a literatura mostra que pacientes em uso da azatioprina off-label a falha e chega a 50%. Ao imaginar a jornada de vida do paciente para vida toda se vislumbra as várias trocas de medicamentos, para isso o PCDT seria importante para orientar o começo do tratamento e delinear as opções para falha terapêutica. Destacou a importância da tecnologia em questão como uma alternativa terapêutica, uma tecnologia segura e destacou ainda a vantagem da via de administração que é subcutânea, além da escassez de centros de infusão. A outra especialista presente destacou que na primeira manifestação da doença autoimune normalmente a pessoa está no seu pico de lesão, e o uso de drogas com eficácia relativa pode ser arriscado. Destacou a necessidade de um medicamento melhor e que as trocas de medicamentos não devem ser feitas em momentos de crise, e sim após a estabilização do paciente. A representante do Conselho Nacional de Saúde destacou a importância de um PCDT robusto que minimize o impacto da doença sobre a população brasileira e da avaliação da tecnologia em questão bem como dos outros medicamentos citados durante a reunião. A especialista pontuou que é complicado escalonar a doença, que se trata de uma doença diferente, grave, e que requer que o paciente seja tratado inicialmente com um medicamento de alta eficácia. Abrindo a discussão do Plenário, o representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) pontuou que o uso do off-label requer muito cuidado e que não deveriam discutir produtos que não estivessem devidamente registrados na ANVISA. Foi esclarecido, pela representante da SECTICS, que para o uso on-label, depende de a empresa solicitar o registro à Agência Sanitária e que a avaliação do off-label certamente deverá estar atrelada às evidências clínicas que sustentem aquela decisão. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) pontuou que se um dia a Conitec recomendar o uso off-label certamente será baseado em evidência e com segurança, comentou a necessidade do PCDT com um algoritmo de tratamento definido. A representante do CNS do segmento dos usuários destacou que há uma classe social de pacientes prejudicados que não são capazes de adquirir as tecnologias com recursos próprios, também destacou a necessidade do PCDT que traga oportunidade de tratamento, e o impacto do uso de corticoide de alta dose para esses pacientes. A representante do DGITs esclareceu que há critérios para avaliar os medicamentos off-label, são consideradas as evidências, o registro em outros países e se há uso consagrado dessa tecnologia, e que há uma avaliação preliminar antes do tema ser trazido para discussão da Conitec. Foi pontuado pelo representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) que não é desejável que venha off-label, entretanto não deverá ser descartado quando necessário. Além disso, pontuou que doenças que trazem lesões permanentes são relevantes e que há o limite de eficiência no SUS. Destacou que houve o esforço da empresa, com o desconto, porém ainda não foi suficiente. O representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) frisou as incertezas dos parâmetros econômicos. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos

diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec iniciou a votação para deliberar sua recomendação. Como resultado, apenas os representantes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Associação Médica Brasileira (AMB) votaram de maneira favorável à incorporação do satralizumabe. Os demais membros presentes votaram de maneira desfavorável a esta incorporação. Como principais razões para esse entendimento, considerou-se a possibilidade de avaliar as tecnologias em conjunto e buscar preços mais competitivos, possibilidade de população mais delimitada, parâmetros econômicos extrapolados e a relação de custo-efetividade distante do adequado. Por fim, o Comitê deliberou mantendo seu entendimento tido na recomendação inicial sobre o pleito, sendo desfavorável à incorporação, por maioria simples.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do satralizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica. Assim foi assinado o Registro de Deliberação nº 987/2025.

Apresentação da audiência pública do tema ciclossilicato de zircônio sódico para o tratamento da hiperpotassemia grave em pacientes com doença renal crônica

Título do tema: Ciclossilicato de zircônio sódico para tratamento da hiperpotassemia grave em pacientes com doença renal crônica

Tecnologia: Ciclossilicato

Indicação: Prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia cinco de dezembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento CZS para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5. Para essa recomendação, os membros apontaram incertezas atreladas à avaliação econômica, especialmente quanto à falta de evidências clínicas diretas que confirmem a efetividade da redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, limitando a validade das conclusões apresentadas.

Consulta Pública (CP) nº 05/2025: Disponibilizada no período de 16/01/2025 a 04/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 99/2024: Realizada por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB)

ATA: A reunião iniciou-se com a apresentação da empresa, que respondeu aos principais questionamentos da apreciação inicial, especialmente sobre a falta de evidências clínicas diretas que confirmassem a efetividade na redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, e sobre a ausência da dapagliflozina no modelo econômico, além de informar a atualização do preço proposto. O especialista da indústria explicou que a hiperpotassemia, consequência da redução da função renal e do uso de terapias com iSRAA (iECA/BRA), é a principal causa de descontinuação dessas drogas essenciais no manejo da DRC (Doença Renal Crônica). Ressaltou que o tratamento com dapagliflozina não elimina o risco de hiperpotassemia e que o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) já sugere o uso de trocadores de cátions gastrointestinais para evitar a suspensão de iSRAA (iECA/BRA), destacando a importância de estratégias para o manejo da hiperpotassemia, visando manter o paciente no uso dessas terapias que reduzem o risco de falência renal. Informou que, mesmo com essa recomendação no PCDT, não há nenhuma tecnologia disponível no SUS para o controle da hiperpotassemia. Apresentou estudos clínicos que demonstraram o controle sustentável dos níveis de potássio com o CSZ (Ciclossilicato de Zircônio Sódico) e a manutenção dos pacientes em tratamento com iECA/BRA durante o ano de seguimento. Ressaltou a ausência de estudos randomizados e controlados comparando CSZ contra placebo com o desfecho direto de manutenção do uso de iECA/BRA, e que estudos de mundo real podem responder a essas questões, gerando evidências importantes para a prática clínica. Informou que o efeito da hiperpotassemia na progressão da DRC é mediado pela habilitação do uso de drogas renoprotetoras, e que dados de mundo real podem agregar valor à evidência necessária. Apresentou um estudo de mundo real, multicêntrico, que analisou a probabilidade da manutenção da terapia com iECA/BRA após um episódio de hiperpotassemia, comparando dois grupos: um recebendo CZS e outro não. O estudo mostrou que o grupo de usuários de CZS teve duas vezes e meia mais chances de manter ou otimizar as terapias utilizadas. Concluiu que, no manejo da DRC, é essencial garantir que o paciente de risco seja mantido em terapias renoprotetoras disponíveis no SUS. Após, foram apresentadas considerações sobre o impacto econômico, os benefícios na atenuação da progressão renal e a ausência da dapagliflozina no modelo. Explicou que a dapagliflozina foi estudada em adição a iECA/BRA, e que tanto no braço dapagliflozina quanto no braço placebo, 100% dos pacientes faziam uso de iECA/BRA, ressaltando que a incorporação está sendo pleiteada para pacientes que não tomam essas medicações devido à hiperpotassemia. Mencionou que, como a dapagliflozina é utilizada apenas em associação a iECA/BRA, ela entraria apenas no braço intervenção, já que o braço placebo são pacientes que tiveram a medicação suspensa devido aos níveis descontrolados de potássio. A premissa do modelo é que os níveis controlados de potássio proporcionados pelo CZS viabilizariam a manutenção de iECA/BRA, permitindo que os pacientes usufruam de todos os benefícios cardiorrenais protetores, incluindo a atenuação da perda da função

renal, objetivo principal do PCDT. Essa premissa é respaldada por diretrizes clínicas nacionais e internacionais, e por agências de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde) que recomendaram o uso da tecnologia. Atualizou a proposta de preço para R\$877,50, representando um desconto de mais de 50% em relação ao PF18%, gerando uma economia de aproximadamente R\$ 72 milhões por conta da postergação das terapias finais substitutivas, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em torno de R\$37 mil. Concluiu ressaltando que o CZS preenche uma lacuna não suprida por estratégias convencionais e ferramentas auxiliares como a dapagliflozina. Após os esclarecimentos da empresa, foi aberto para perguntas. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou sobre a diferença de efeito da dapagliflozina e do CZS na redução da progressão da DRC, o momento de utilizar os medicamentos, a relevância clínica das duas drogas e a relevância da inclusão do CZS no tratamento da DRC. O especialista explicou que a dapagliflozina, assim como os iECA/BRA, são drogas utilizadas para retardar a progressão da DRC, pilares de tratamento para reduzir o risco de falência renal, diálise e terapias substitutivas. O CZS age indiretamente, habilitando o uso dessas terapias, que muitos pacientes descontinuem devido à hipercalcemia, um efeito colateral reconhecido dos iECA/BRA. Representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) perguntou sobre o desfecho analisado, se é um desfecho intermediário e não substituto de desfecho duro, já que a droga abaixa o nível de potássio. O especialista explicou que esse entendimento está alinhado com a avaliação do NICE (National Institute for Health and Care Excellence), que considerou o desfecho de redução de potássio, reconhecido pelas agências regulatórias. O desfecho de redução de potássio mostra claramente nos estudos de fase 3 que o CZS é eficaz e seguro para esse fim, e a questão do desfecho consequente, que é a habilitação para mais pacientes usarem drogas renoprotetoras, é reconhecida pela comunidade científica. Representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou sobre as premissas do modelo econômico e se o uso do CZS permite que os pacientes permaneçam mais tempo em uso de iECA/BRA, postergando a diálise. O representante da empresa ressaltou que a submissão está pautada em um modelo econômico que compara dois perfis de paciente: aqueles que descontinuem iECA/BRA devido à hiperpotassemia e aqueles que usam CZS e continuam usando iECA/BRA, postergando a necessidade de diálise. O especialista da empresa complementou que os modelos assumem o benefício das terapias, que são subutilizadas devido ao efeito adverso da hipercalcemia, e que os estudos com iECAs e BRAs são consistentes e confirmam a renoproteção. Representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) ressaltou que existem evidências claras e robustas de que os iECA/BRA têm papel renoprotetor, e que o CZS aumenta a probabilidade de os pacientes usarem iECA/BRA. O especialista da empresa ressaltou que a mensuração da proporção de pacientes habilitados a utilizar iECA/BRA quando controlados os níveis de potássio está mostrada no estudo de mundo real. O representante do NATS sugeriu que, ao mencionar evidências de mundo real, seja especificado que se trata de um estudo de coorte, prospectivo ou retrospectivo. Representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) questionou se a proposta de preço é válida para qualquer tipo de aquisição, e a empresa confirmou que sim. Após, foi apresentada a avaliação qualitativa das contribuições obtidas em consulta pública, realizada por colaborador do NATS UFBA. Foi ressaltado que na 136ª

Reunião Ordinária da Comissão, realizada em 5 de dezembro de 2024, recomendou inicialmente a não incorporação do CZS no SUS para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com DRC estágios três a cinco. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que havia incertezas na avaliação econômica, especialmente quanto à falta de evidências clínicas diretas que confirmassem a efetividade da redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, limitando a validade das conclusões apresentadas. Foi informado que houve um total de 761 contribuições, com 751 (98,7%) participantes favoráveis à incorporação e 638 (83,8%) respondentes com experiência na avaliação da tecnologia. As contribuições positivas referiam-se à efetividade do medicamento, controle da doença, facilidade de manejo, melhora da qualidade de vida dos pacientes e redução do potássio. As contribuições negativas mencionavam o alto custo, dificuldade de acesso e relatos de efeitos colaterais como alterações gastrointestinais. A avaliação técnica das contribuições, foi realizada por colaborador e especialista do NATS HC-Botucatu, lembrou as considerações finais da primeira reunião, destacando que as evidências científicas mostravam que o CZS era bem tolerado e eficaz em pacientes adultos com DRC, hipercalemia e eficaz no controle do potássio. Na ocasião, foram apresentados ensaios clínicos com foco no controle do potássio, mas não havia estudos mostrando benefício em desfechos clínicos intermediários ou finais. Foi sugerida a inclusão de estudos de mundo real do tipo coorte, que mostrassem o benefício na manutenção do uso de iECA/BRA. Para a análise econômica, foi realizada uma extrapolação, considerando que o CZS poderia melhorar o controle do potássio, levando à maior manutenção de iECA/BRA, atenuação da progressão da doença e menor necessidade de diálise, tornando a terapia custo-efetiva. O NATS relatou que a análise não considerou o uso da dapagliflozina, apenas o iECA/BRA. Relatou que houve um número significativo de contribuições, com quase totalidade de pessoas físicas e 88% de profissionais da saúde. O demandante incluiu cinco novos estudos, mas o NATS considerou apenas um, que foi o estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, com mais de 6.000 pacientes, que comparou o impacto do CZS na manutenção do iECA/BRA. Os outros quatro estudos não tinham grupo controle e incluíam apenas pacientes renais crônicos que usaram CZS, mostrando controle do potássio e redução mínima da suspensão de iECA/BRA a curto prazo. O estudo considerado pelo NATS e apresentado pela empresa avaliou a probabilidade da manutenção da terapia iECA/BRA seis meses após um episódio de hiperpotassemia em pacientes com DRC e/ou insuficiência cardíaca tratados com CZS por pelo menos 120 dias, comparando com aqueles que não receberam CZS. Os resultados mostraram que a chance de manutenção de iSRAA foi 2,5 vezes maior nos pacientes tratados com CZS, e a proporção de pacientes que descontinuaram o uso foi menos da metade. O NATS considerou os esclarecimentos do demandante quanto à ausência de dados que avaliam diretamente a redução de potássio com desfechos duros. Após a apresentação da avaliação das contribuições da consulta pública, representante da SECTICS perguntou à especialista do NATS se a proposta de redução de preço apresentada pela empresa foi realizada durante a apresentação ou enviada na consulta pública. Especialista esclareceu que a empresa enviou a proposta na consulta pública, mantendo o mesmo modelo de cálculo, com a diferença de uma redução no valor da tecnologia, resultando em uma economia adicional de R\$ 4 milhões em 5 anos, totalizando aproximadamente R\$ 72 milhões. Representante da SECTICS

questionou se havia alguma consideração a fazer em relação aos cálculos do relatório, para manter o racional da primeira reunião, e especialista confirmou que o mesmo racional foi utilizado. Representante da SECTICS informou que o Comitê também conta com uma especialista da Associação Médica Brasileira (AMB) e lembrou que, na apreciação inicial, a recomendação foi desfavorável à incorporação devido à falta de evidências suficientes. Na presente reunião, o demandante apresentou um estudo que foi considerado pelo NATS, e agora, após a consulta pública, há uma nova discussão sobre a aceitação do desfecho apresentado. Ressaltou que a questão da evidência foi resolvida e que a parte econômica foi atualizada com a redução de preço da empresa. Ainda destacou que o custo de tratamento por paciente é de cerca de R\$ 11 mil por ano, com o preço por sachê mensal em torno de R\$ 872, e solicitou que especialista do NATS explicasse esse valor, se há um cálculo no relatório e se o custo pode variar. Especialista do NATS respondeu que há uma dose de ataque de 10g ao dia, seguida de uma dose de manutenção de 5g ao dia. O cálculo foi baseado na dose maior nos dois primeiros meses e na dose reduzida nos quatro meses seguintes, ou na dose de 5g ao dia para uso contínuo. Informou que o ICER com a nova proposta de preço é de aproximadamente R\$ 37 mil/QUALY e que o impacto orçamentário é de uma economia inicial de R\$ 68 milhões em 5 anos, com um impacto de R\$ 20 milhões no primeiro ano e R\$ 301 milhões no quinto ano, com 4.628 pacientes estimados. Representante da SECTICS questionou sobre a indicação e o momento de uso do CZS, considerando que alguns pacientes na consulta pública relataram uso na fase aguda para nivelar o potássio, outros sugeriram uso com iECA/BRA para manter o tratamento, e com a incorporação da dapagliflozina, qual seria o momento de usar o medicamento. Especialista do NATS explicou que a indicação discutida para incorporação é para pacientes renais crônicos em estágio 4 e 5, que não conseguem iniciar ou manter iECA/BRA devido à hipercalemia, o que impede a associação com dapagliflozina e mencionou que alguns órgãos limitaram o uso do CZS para níveis de potássio acima de 5.5 e 5.8, sendo que a proposta do demandante é considerar potássio acima de 5.8. Especialista representando a AMB concordou com a indicação e votou a favor da incorporação. Colaboradora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) questionou especialista do NATS sobre o pedido da empresa para o uso do medicamento em pacientes nos estágios 4 e 5 da DRC, visando baixar o potássio e prevenir eventos cardiovasculares. Expressou dúvidas sobre a possibilidade de o medicamento ser usado em pacientes mais graves, com dificuldade de controlar o potássio com dieta e que necessitam de intervenção medicamentosa, independentemente de outros critérios. Especialista do NATS explicou que, até o estágio 3D, os pacientes geralmente não apresentam hipercalemia, pois os rins funcionam adequadamente para manter os níveis de potássio normais com dieta. Nesses casos, o uso de iECA/BRA é o principal mecanismo para controlar a progressão da doença renal, e esses pacientes não estão incluídos na indicação inicial do medicamento. No entanto, se um paciente com clearance entre 20 e 25 começar a apresentar hipercalemia e não conseguir manter o uso de iECA/BRA, o medicamento pode ser benéfico, pois evita a progressão rápida para diálise e esclareceu que o demandante solicitou o medicamento para hipercalemia grave em pacientes com DRC, e que os estudos incluíram uma variedade de pacientes em vários níveis da doença e confirmou que pacientes nos estágios 4 e 5 estão em tratamento conservador, não em hemodiálise. Colaboradora

do DGITS ressaltou que a hipercalemia pode causar eventos cardíacos adversos e questionou se o cenário analisado é para tratar os efeitos da hipercalemia ou para manter o uso de outros medicamentos e evitar a progressão da doença. E especialista do NATS explicou que a tecnologia pode ser usada em várias situações clínicas, desde injúria renal aguda até diálise crônica, mas para a incorporação em questão, o foco são pacientes renais crônicos em tratamento ambulatorial, com função renal entre 15% e 30%, que necessitam de nefroproteção e não conseguem mantê-la devido à hipercalemia e enfatizou que não se trata de hipercalemia aguda ou de pacientes em diálise crônica. Especialista representante da AMB manifestou apoio à inclusão do medicamento, concordando com os argumentos apresentados. Representante da SAES questionou especialista do NATS se a indicação em discussão era para os estágios 4 e 5 da DRC, e a especialista confirmou. Representante da SECTICS expressou preocupação sobre a possível relação com a hiperfosfatemia e destacou a necessidade de definir critérios para o uso da tecnologia no PCDT e lembrou que a recomendação inicial era desfavorável devido à falta de evidências, mas que as discussões na consulta pública superaram essa questão. Informou que a relação de custo-efetividade estava dentro dos parâmetros aceitáveis, com um impacto orçamentário de R\$ 20 milhões no primeiro ano e R\$ 30 milhões no quinto ano, para 4.600 pacientes. Questionou se a intenção era reverter a decisão ou mantê-la desfavorável, pois o impacto econômico parecia maior do que o discutido. Representante da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) relatou que a expectativa inicial era maior do que a proposta do estudo, pois a indicação da tecnologia é para corrigir a hipercalemia. Na primeira avaliação, buscava-se a significância clínica e a relação com a redução de mortalidade e eventos cardiovasculares. Após os dados do estudo de mundo real, foi identificado um nicho de pacientes que se beneficiariam da correção da hipercalemia, o que deve ser incluído no PCDT. Representante do Conass afirmou que a decisão inicial poderia ser revertida, pois a função e eficácia da droga estavam claras e relatou ser favorável à incorporação. O representante do Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) concordou que os benefícios foram bem apresentados e que a perspectiva de evitar a diálise justificava a mudança na decisão. Representante da SECTICS ressaltou que o demandante solicitou a incorporação para pacientes nos estágios 3 a 5, mas os especialistas indicaram os estágios 4 e 5, destacando a importância de esclarecer essa diferença. Especialista do NATS explicou que seguiram o que outras agências fizeram, e que o estudo econômico foi baseado em pacientes no estágio 4. Representante da SAES relatou que havia argumentos suficientes para mudar a decisão inicial e que os critérios seriam definidos no protocolo. Destacou a importância da evidência de que o CZS poderia aumentar em 2,5 vezes a chance de os pacientes iniciarem ou manterem o uso de iECA/BRA, e que a postergação da diálise era um dado crucial. Representante do NATS concordou com os demais membros. Representante da SECTICS perguntou se poderiam seguir com uma recomendação favorável, revertendo a decisão inicial, com a inclusão das evidências e a definição do subgrupo de pacientes nos estágios 4 e 5 e solicitou que a especialista confirmasse se a escolha dos estágios 4 e 5 era baseada em evidências. Especialista do NATS confirmou, explicando que a prevalência de hipercalemia era maior nos estágios 4 e 5 do que no estágio 3, e que poderiam definir um valor de potássio acima de 5,5 ou 5,8, como sugerido por outras agências. Representante da SECTICS informou que essas informações

seriam usadas para a definição do PCDT e perguntou se havia alguma objeção. Foi discutido que a tecnologia seria usada apenas para o tratamento da hipercalemia moderada em pacientes nos estágios 4 e 5. Por unanimidade, os membros do comitê votaram a favor da incorporação.

Recomendação: Os membros do plenário, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 12 de março de 2025, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação Ciclossilicato de zircônio sódico para o tratamento da hiperpotassemia grave em pacientes com doença renal crônica no Sistema Único de Saúde (SUS). Foi assinado o Registro de Deliberação 988/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema Ravulizumabe para o tratamento da Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

Título do tema: Ravulizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa).

Tecnologia: Ravulizumabe frasco ampola para administração intravenosa

Indicação: Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AstraZeneca

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05/12/2024, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ravulizumabe para o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). Considerou-se que a razão de custo-utilidade incremental do medicamento excede o limiar de custo-efetividade adotado e que os valores estimados no impacto orçamentário estão elevados, além do modesto percentual de unidades do ravulizumabe repassados ao SUS em caso de extrapolação da quantidade prevista no impacto orçamentário, conforme acordo de compartilhamento de risco proposto.

Consulta Pública (CP) nº 64/2024: Disponibilizada no período de 13/09/2024 a 23/09/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 64/2024: Realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde / Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFGM)

ATA: Foi realizada apresentação pelas representantes da AstraZeneca sobre o Ravulizumabe para o tratamento da Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa), enfatizando a condição rara e potencialmente fatal que afeta

significativamente os rins e podendo levar à doença renal crônica ou à morte dentro de um ano após o diagnóstico. Discutiram a alta porcentagem de pacientes que apresentam sintomas cardiovasculares e neurológicos graves e expressaram a necessidade urgente de opções de tratamento além da plasmaférese, destacando o papel do ravulizumabe (inibidor de C5) como uma alternativa promissora apoiada por uma proposta de desconto de 60% no PF 18%. Mostraram que este medicamento leva a uma redução de 97% na progressão para doença renal terminal em três anos, sendo a administração precoce correlacionada com um melhor prognóstico renal. Apresentaram melhoria na capacidade diagnóstica dos médicos brasileiros em relação a essa condição e estudos de caso de pacientes. Foi reforçado que o desconto concedido será praticado tanto para SHUa quanto para a hemoglobínúria paroxística noturna hereditária (HPN) e apresentada uma nova proposta de compartilhamento de risco por volume trazendo previsibilidade orçamentária para o tratamento da doença de SHUa no Brasil. Informaram que o plano envolve limites específicos de pacientes no primeiro e segundo anos, oferecendo bônus e tratamentos gratuitos ao exceder esses números, a saber: 402 pacientes no primeiro ano e 421 no segundo, e com isso 64 e 67 pacientes, respectivamente, gratuitos e representando 16% do volume de frascos. Enfatizou uma transição do tratamento atual com eculizumabe para ravulizumabe, na qual se espera reduzir os custos de tratamento em 34% e aumentar significativamente o número de pacientes tratáveis. Foram incluídas recomendações internacionais que apoiam o uso do ravulizumabe tanto para pacientes previamente diagnosticados quanto para novos diagnósticos. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) recuperou dados apresentados sobre o compartilhamento de risco e ambas trataram sobre usar dados epidemiológicos globais para propor uma prevalência média de pacientes para os primeiros dois anos de uso, com reforço na informação de bonificação sobre a segunda compra, implicando em desconto sobre o preço médio. A representante da empresa abordou a logística de incorporação do medicamento e a importância do acordo de compartilhamento de risco proposto. O representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) foi contemplado com informações da representante da empresa sobre os pacientes de SHUa beneficiados pelo tratamento com eculizumabe e discutiu a confiabilidade dos dados epidemiológicos usados no planejamento para evitar complicações em futuras incorporações de tecnologias de saúde. A especialista convidada pela empresa informou a incerteza em torno da prevalência e do número de pacientes para essa doença rara no Brasil, observando que, embora atualmente existam 120 pacientes registrados, dados históricos indicam um subdiagnóstico significativo e enfatizou a necessidade de um melhor registro de pacientes para informar a prevalência de forma mais precisa para fins orçamentários. Concluíram que, dada incerteza quanto ao número de pacientes, 400 pacientes poderia ser um limite razoável, permitindo equilíbrio entre os custos enquanto se oferece um caminho para uma estrutura de bônus para lidar com pacientes além desse número. A especialista convidada pelo comitê informou que o diagnóstico da doença vai se tornando mais preciso com as melhorias ao longo do tempo, desta forma pode-se alcançar um equilíbrio entre garantia de tratamento sem exceder as restrições orçamentárias. A representante da SECTICS solicitou esclarecimentos sobre a idade em que os diagnósticos ocorrem. Foi apresentado pela

especialista convidada da empresa que a SHUa pode afetar indivíduos de todas as faixas etárias, com dados atuais indicando uma prevalência igual nas populações pediátrica e adulta. A representante da empresa retomou o acordo de compartilhamento de risco proposto com vistas a promover a previsibilidade orçamentária para o Ministério da Saúde. Foi apresentada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde / Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG) dados do retorno de Consulta Pública, que recebeu 870 contribuições técnico-científicas e de experiência ou opinião, com 98% a favor da incorporação do medicamento no SUS, sendo a maioria dos contribuintes profissionais de saúde, predominantemente mulheres. A análise qualitativa categorizou as contribuições em três temas: efetividade e segurança do medicamento, qualidade de vida e o direito à saúde. Os dados incluíram 323 contribuições das 870 recebidas, com experiência prévia com o ravulizumabe e outras tecnologias, principalmente de profissionais de saúde. Entre as contribuições técnico-científicas, 16 foram a favor da incorporação do medicamento, acompanhadas por 47 documentos anexados. Uma proposta comercial do fabricante foi demonstrada, desconto de R\$526,49 por frasco em relação ao preço apresentado na proposta inicial, com novo preço proposto de R\$13.162,24 por frasco e um prazo expandido para fornecer medicação adicional gratuitamente, de 12 meses (16% a mais na quantidade de frascos excedente) para 24 meses (64 pacientes a mais no primeiro ano e 67 pacientes a mais no segundo ano), com isso uma nova estrutura de preços para o medicamento foi introduzida e nas avaliações de custo-efetividade foram apresentados RCEI final para a população adulta de R\$892,579 por anos de vida e RCU final de R\$1.173,495 por QALY; e de RCEI final para a população pediátrica de R\$663,304 por anos de vida e RCU de R\$860,715 por QALY. O palestrante discutiu o impacto orçamentário associado à incorporação do ravulizumabe, detalhando dois cenários: um cenário base e um cenário de difusão lenta, com impacto orçamentário incremental ao longo de cinco anos de R\$2,5 bilhões e R\$2,2 bilhões respectivamente. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) buscou esclarecimento sobre o número projetado de pacientes esperados para usar o medicamento. Os participantes discutiram o crescente número de pacientes projetados para serem tratados nos próximos anos, questionando o aumento significativo de uma estimativa inicial de 50% de participação de mercado para mais de 1200 pacientes até 2028. O representante do CNS expressou preocupação sobre a validade dessa taxa de crescimento, especialmente por se tratar de doença rara. A representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) relembrou dados apresentados pelos especialistas que justificam o total de pacientes ao longo do tempo e solicitou esclarecimentos em relação ao impacto orçamentário da nova proposta. O palestrante do CCATES/UFMG retomou as comparações detalhadas entre as propostas. A especialista justificou dados de diagnóstico, mas enfatizou que os números de crescimento parecem exagerados e não se alinham com sua experiência clínica, destacou a importância de registros precisos de pacientes e informou os desafios enfrentados pelos profissionais de saúde na conclusão desses registros. A representante da SECTICS realizou uma recuperação das informações apresentadas para a demanda abordando que a proposta de preço de aquisição orçamentária poderia ser de mais fácil implementação e se a nova proposta de descontos seria capaz de mudar a recomendação preliminar desfavorável do comitê. Demonstrou preocupações com as projeções de número de

pacientes e os riscos financeiros associados aos contratos. O representante do CNS fez menção a uma possível renegociação de preços se certos limites de pacientes forem excedidos, esclarecendo que o Ministério da Saúde só comprará itens com base na demanda real, que pode ser menor do que a estimada. O representante do CCATES/UFGM observou que na avaliação inicial a eficácia foi apresentada com baixa certeza de evidência após questionado pela representante dos NATS. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) afirmou que o contexto da doença apresenta desafios únicos enfatizando considerações em torno da avaliação de evidências, principalmente na importância de distinguir situações em que ensaios clínicos podem não fornecer evidências suficientes devido à raridade das condições, exigindo assim uma abordagem diferente na elaboração de relatórios e na tomada de decisões, sugerindo a criação de justificativas padronizadas para casos desafiadores para garantir coerência e rigor na documentação, ao mesmo tempo em que reconhece a necessidade de um diálogo contínuo sobre práticas baseadas em evidências. O representante da SAES apresentou voto desfavorável e destacou a importância de questionar e melhorar o processo de negociação para beneficiar tanto o sistema de saúde quanto as empresas farmacêuticas, pois entende que há resistência das empresas em propor descontos devido a visibilidade dos preços em diferentes mercados. O representante do CNS declarou voto favorável à incorporação, salientando que o medicamento já se encontra incorporado para outra indicação. A representante da SECTICS esclareceu que apesar da incorporação anterior do medicamento para a condição HPN, o comitê avalia seu uso para indicação distinta (SHUa). O representante do CONASS realizou buscas para decisões e outros países, como o Reino Unido, mas enfrentou dificuldades quanto aos limites para tomada de decisão e relato de informações, pois os mecanismos diferem das decisões no Brasil. Apresentou posição desfavorável enfatizando que a decisão foi baseada em razões econômicas e não apenas na eficácia. A representante da SECTICS mencionou a necessidade de parâmetros de decisão coerentes (QALY) ao resgatar relatório de recomendação do eculizumabe para HPN que faz relação de custo efetividade com custo por transfusão evitada, demonstrando uma melhoria contínua nas avaliações. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) destacou a importância de uma justificativa clara nas decisões evitando críticas externas e mantendo a coerência em futuras avaliações, especialmente em relação a doenças raras, informando voto desfavorável. A representante dos NATS expressa voto desfavorável considerando as discussões realizadas. Recebeu retorno do palestrante do CCATES/UFGM quanto a revisão do impacto orçamentário do medicamento nos próximos cinco anos, no qual foi observado um custo projetado mais alto em comparação com estimativas anteriores devido a ajustes na proposta de compartilhamento de risco e à decisão de desconsiderar descontinuações nos cálculos, aumentando consequentemente o número de pacientes na avaliação. A justificativa apresentada pelo palestrante do para essa mudança foi que o tratamento, embora não curativo, melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes, necessitando sua administração contínua. O representante do CNS levantou preocupações sobre a manutenção da consistência nos parâmetros de análise, particularmente em relação às taxas de descontinuação provenientes de diferentes estudos, pois variações podem levar a discrepâncias significativas na avaliação orçamentária. O palestrante do CCATES/UFGM informou

dados e fontes considerados para descontinuação. A representante da SECTICS corroborou o entendimento do representante do CNS quanto a importância da coerência na tomada de decisões. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) informou voto desfavorável como na apreciação inicial. A representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) manteve voto desfavorável. A representante da SECTIS declarou voto desfavorável, enfatizando que o debate não gira em torno da eficácia. Os membros por maioria simples encaminharam recomendação desfavorável a incorporação do ravulizumabe.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 12 de março de 2025, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação do ravulizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 989/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública do lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo de angioedema hereditário.

Título do tema: lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo de angioedema hereditário.

Tecnologia: Lanadelumabe.

Indicação: Profilaxia de crises de angioedema hereditário (AEH) tipo I e II para pacientes a partir de 12 anos de idade com falha ou contraindicação ao danazol e três ou mais crises por mês.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do lanadelumabe para a profilaxia de longo prazo de pacientes com angioedema hereditário tipo I e II.

Consulta Pública (CP) nº 68/2024: Disponibilizada no período de 04/02/2025 a 24/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 68/2024: Realizada por colaboradores do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz).

ATA: A representante da empresa contextualizou a demanda, lembrando a indicação proposta do lanadelumabe para a incorporação e a ausência de uma alternativa terapêutica no SUS para os pacientes não respondedores ou com contraindicação ao danazol. O representante da empresa ressaltou os principais aspectos clínicos do AEH; os maiores impactos físico, emocional e econômico da condição para os pacientes e a sociedade, tanto durante as crises quanto no período entre as crises; a dificuldade do diagnóstico, com estimativas de cerca de 3.200 pacientes no Brasil, embora um levantamento recente realizado por uma associação de pacientes no país aponta cerca de 1.700 registros; os objetivos do tratamento e da profilaxia de curto e longo prazo, sendo que o último busca reduzir a gravidade e a frequência das crises, aumentando a qualidade de vida do paciente; o reconhecimento do lanadelumabe como primeira linha de tratamento por diretrizes nacionais e internacionais e a posologia do medicamento, que pode ser reduzida de uma administração subcutânea (SC) a cada duas semanas para uma administração SC a cada quatro semanas após seis meses. A representante da empresa destacou que a evidência clínica do lanadelumabe para a indicação proposta é robusta, oriunda principalmente de um ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego controlado por placebo e com baixo risco de viés; que a redução das crises com a utilização do lanadelumabe também foi demonstrado nos estudos de extensão e post hoc, inclusive por pacientes com utilização prévia de andrógenos; que a redução da qualidade da evidência devido à evidência ser indireta não se aplicaria, uma vez que não houve modificação de efeito no subgrupo de interesse e que estes seriam os que mais se beneficiariam com a tecnologia, acompanhando o racional da Conitec durante a discussão dos inibidores de C1 esterase SC para AEH em 2023; que o novo preço proposto na CP de R\$ 15.260,00 por seringa preenchida de lanadelumabe por importação direta, sem impostos, corresponde à uma redução de 53% do PMVG 0%, sendo inferior ao custo de tratamento no SUS de três crises mensais com icatibanto que é de cerca de R\$ 15.597,00; que as novas estimativas da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) são de R\$ 69.067 por ano sem crise e de R\$ 428.658 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), respectivamente; que a nova proposta de preço foi pautada por um racional de compartilhamento de risco financeiro, considerando as incertezas quanto às estimativas populacionais na análise de impacto orçamentário (AIO), uma vez que os valores previstos na AIO da submissão por meio da estimativa epidemiológica (de 157 a 161 pacientes) e da CP por meio da demanda aferida (de 70 a 73 pacientes) são similares, aproximadamente R\$ 26,4 milhões em cinco anos, e que lanadelumabe possui recomendação para tratamento profilático de longo prazo do AEH por várias agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), com critérios parecidos com a submissão atual. Questionados, o representante da empresa esclareceu que o registro de pacientes é realizado de forma voluntária; que muitos pacientes com AEH não são diagnosticados; que há dúvidas quanto à qualidade dos exames realizados para o diagnóstico, inclusive como falsos positivos; que os centros de referência têm trabalhado em outro registro considerando somente pacientes diagnosticados, identificando cerca de 800 pacientes; que muitos registros apontados pela associação de pacientes podem ser de indivíduos que não estão com AEH, o que lhes faz acreditar em um número menor de pacientes que poderão utilizar lanadelumabe; que a indicação proposta é para pacientes muito graves, representando a minoria dos

indivíduos; que toda crise pode ser considerada grave, mas que o critério de três crises reduz consideravelmente o número de pacientes que poderiam utilizar lanadelumabe; que os critérios para indicar a profilaxia são subjetivos, com base na frequência e na gravidade das crises e no acesso ao tratamento e na qualidade de vida do paciente, e que a redução prevista na frequência de doses após seis meses, na vida real, tem como objetivo não haver qualquer crise. A representante da empresa reforçou que os cálculos da AIO consideraram os pacientes que somente utilizam o SUS, cerca de 75% da população; a epidemiologia de 1,5 por 100 mil; que nem todos os pacientes utilizam profilaxia; que cerca de 31% não respondem ou possuem contraindicação ao danazol e que seria necessário três ou mais crises por mês para utilizar o lanadelumabe, com base na média do número de crises dos participantes ao longo do estudo pivotal, aproximadamente 50% dos pacientes do ECR apresentaram três crises, e nos critérios de elegibilidade proposto por algumas agências internacionais de ATS; que os critérios propostos pela empresa também foi pensando na sustentabilidade do SUS, e que não há uma previsão de acordo de compartilhamento de risco formal, mas com base no desconto proposto e na incerteza do número de pacientes estimado na AIO. A médica especialista indicada pela AMB informou que, em 27 pacientes que já utilizam lanadelumabe no Brasil, 55% fazem tratamento quinzenal, 40% fazem tratamento mensal e o restante está em transição, o que indica um espaço mais precoce na frequência de doses, conforme previsto por uma diretriz alemã. A colaboradora do DGITS lembrou a recomendação preliminar da Conitec, que considerou a elevada razão de custo-efetividade incremental e as incertezas da estimativa populacional, que poderiam influenciar no impacto orçamentário, e fez saber que foram recebidas 486 contribuições, sendo que 463 foram favoráveis à incorporação e que 120 afirmaram ter experiência com lanadelumabe. Na análise qualitativa das contribuições, destacou que as participações fundamentaram como principais argumentos favoráveis à incorporação o acesso, incluindo recomendações favoráveis de algumas agências internacionais de ATS e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o lanadelumabe, direito a saúde, alto custo do medicamento e judicialização, as limitações de efeito e segurança das alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, a possibilidade de considerar critérios para incorporação, a segurança, eficácia e efetividade da tecnologia proposta, a gravidade da doença, a segurança, a eficácia e efetividade, a comodidade posológica do lanadelumabe, favorecendo a adesão ao tratamento, a redução de custos com hospitalizações e ajustes de doses e a maior qualidade de vida; realçou a eficácia, efetividade e segurança do medicamento, a possibilidade de alternativa terapêutica, a maior qualidade de vida e a comodidade posológica como aspectos positivos e dificuldade de acesso, principalmente devido ao custo e à necessidade de judicialização, os eventos adversos e a pouca comodidade de uso, no que tange à dor na aplicação, como aspectos negativos e dificuldades na experiência com a tecnologia em análise e apontou danazol, oxandrolona, plasma, acetato de icatibanto, ácido tranexâmico e inibidor de C1 esterase, dentre outras, como principais experiências com outras tecnologias, que apresentaram, de forma diversificada, a efetividade, a maior qualidade de vida, a segurança, o uso pediátrico, a comodidade posológica e o acesso como principais aspectos positivos e as dificuldades de acesso, a baixa efetividade, a reduzida comodidade posológica, os eventos adversos e as contraindicações como aspectos negativos. A colaboradora da Fiocruz relatou que 31 contribuições foram de

cunho técnico-científico, todas desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec, com argumentos que abordaram eficácia, segurança, alto custo e recomendações internacionais do lanadelumabe, limitações e efeitos adversos do danazol e riscos das crises de AEH grave; que a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) destacou a imprevisibilidade e o potencial de gravidade das crises, os benefícios alcançados com o controle da doença e os resultados satisfatórios do lanadelumabe apontados em estudos de vida real com períodos longos de tratamento; que o Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) reforçou os efeitos do lanadelumabe, a situação de vulnerabilidade dos pacientes diante da limitação terapêutica e o acesso equitativo ao tratamento por todos os indivíduos com a incorporação da tecnologia no SUS; que a empresa fabricante ponderou sobre a crítica dos estudos observacionais apresentados, destacando os desafios da ATS para doenças raras, que muitas vezes necessitam considerar estudos sem comparador ou observacionais devido às dificuldades ou inviabilidades impostas pela condição de saúde, momento no qual a colaboradora do Fiocruz argumentou que todas as contribuições e referências enviadas foram analisadas e que a preferência em apresentar os resultados do ECR, controlado e duplo-cego, de baixo risco de viés, demonstrando a eficácia e a segurança do lanadelumabe, enfatizam que o estudo observacional de braço único e alto risco de viés não contribuiria de forma relevante para o corpo da evidência, a crítica da evidência indireta, destacando que no ECR HELP a média de crise dos participantes antes do início de uso do lanadelumabe foi de 3,5, que nos países de alta e média renda, de onde provém a maioria dos estudos, há grande desuso de danazol, que não há evidência da relação de resistência ao lanadelumabe aos pacientes resistentes ao inibidor de C1 esterase em comparação com o danazol e que o estudo post hoc HELP OLE avaliou a eficácia e a segurança do lanadelumabe em pacientes que usaram apenas andrógenos para a profilaxia de longo prazo, momento no qual a colaboradora do Fiocruz fez saber que acolheu as observações da empresa, mas argumenta que considerou e que mantém a evidência como indireta devido ao estudo pivotal incluir participantes com pelo menos uma crise ao mês, à ausência de informação no ECR sobre a ocorrência de refratariedade ou intolerância dos pacientes ao danazol, ao fato que somente quatro pacientes faziam uso de profilaxia oral nos três meses anteriores ao ECR, à análise post hoc ser demonstrada em um resumo de congresso e à recomendação prévia da Conitec na submissão anterior também ter rebaixado a certeza da evidência pelo mesmo motivo; que a empresa fabricante questiona o uso do QALY e propõe desfechos alternativos, como crise evitada ou ano sem crise, apresenta uma análise comparativa de custo do tratamento com lanadelumabe frente ao custo do tratamento das crises, resultando em custo zero com o lanadelumabe para o SUS, e faz nova proposta de preço, momento no qual a colaboradora da Fiocruz ressaltou que o QALY é recomendado pelas diretrizes econômicas do Ministério da Saúde e foi considerado pelas agências internacionais de ATS em suas análises, que os desfechos alternativos propostos não são úteis para a tomada de decisão por não serem comparados ao limiar de custo-efetividade e que a análise comparativa elaborada pelo demandante contradiz a própria avaliação econômica, que resultou em custo incremental, e a própria análise de impacto orçamentário, que foi positivo, e que a redução no preço proposto pela empresa considera importação direta, sem impostos, representando 53% no PMVG 0% de R\$ 32.535,81 e resultando em R\$ 450.042/QALY, em cerca de

R\$ 26,5 milhões incrementais em cinco anos, por demanda aferida, e cerca de R\$ 58,6 milhões incrementais em cinco anos, por demanda epidemiológica. Questionada, a colaboradora da Fiocruz afirmou que a redução do RCUI está proporcional à redução de preço proposto pela empresa. A médica especialista convidada pela AMB salientou que o ácido tranexâmico não está previsto pelo PCDT, não sendo fornecido; que o danazol é utilizado por quase todos os países, muito devido às dificuldades de acesso a outras tecnologias, e que atualmente o GEBRAEH desenvolveu um registro médico dos pacientes, que já consta com aproximadamente 800 inscritos. Questionada, a especialista disse que a indicação do lanadelumabe por número de crises é muito variável entre os países. A médica especialista convidada pelo DGITS confirmou que o percentual de pacientes com três crises por mês é pequeno; que a AEH tratada de forma inadequada é incapacitante, ao passo que o paciente tratado adequadamente pode ter uma vida normal; que não há alternativa terapêutica aos pacientes com contraindicação ou refratários ao danazol, sendo muitas vezes encaminhados à emergência, impactando em custos para o SUS, a depender da gravidade das crises; que cerca de 80% dos pacientes ficam controlados com danazol e que o registro do GEBRAEH é promissor e auxiliará bastante, mas no futuro. Ambas as médicas especialistas apontaram a necessidade de considerar os custos indiretos e os custos intangíveis na avaliação econômica, considerando os efeitos incapacitantes do AEH indevidamente tratado, impactando nas famílias e na sociedade. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec refletiu sobre: (i) a manutenção das incertezas quanto ao número de pacientes que poderiam utilizar o lanadelumabe; (ii) a dificuldade de se comprovar o número de crises em uma dispensação mesmo com o auxílio do laudo médico; (iii) a adequação do desfecho QALY em detrimento à crise evitada, considerando o uso da tecnologia em profilaxia; (iv) o lanadelumabe já está disponível na saúde suplementar há algum tempo; (v) a ausência de alternativas terapêuticas aos pacientes refratários ou com contraindicação ao danazol; (vi) a redução significativa de preço proposta pela empresa; (vii) o impacto orçamentário estimado frente ao número de pacientes com possibilidade de se beneficiar com a tecnologia; (viii) a clareza quanto à definição da população alvo da demanda e (ix) as incorporações recentes de tecnologias para o AEH, com indicações distintas à profilaxia, mas que ainda não foram incorporadas por questões orçamentárias. Após, a matéria foi colocada em votação. Os votos favoráveis em recomendar a incorporação foram: AMB e CNS. Os votos desfavoráveis em recomendar a incorporação foram: ANVISA, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES, SECTICS, SESA, SGTES e SVSA.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária, realizada no dia 13 de março de 2025, deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a não incorporação do lanadelumabe para profilaxia de crises de angioedema hereditário tipo I e II para pacientes a partir de 12 anos de idade com falha ou contraindicação ao danazol e três ou mais crises por mês. Considerou-se o custo de oportunidade com uma possível incorporação do lanadelumabe, com base na avaliação econômica e no impacto orçamentário estimados, e nas recentes incorporações de tecnologias para a

mesma condição de saúde, mas que ainda não foram implementadas por questões orçamentárias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 992/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública 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 tratamento

Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial.

Título do tema: 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 tratamento.

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações registrados no Brasil para uso em 1ª linha de câncer de pulmão com translocação ALK (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe).

Indicação: Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). A demanda é originária do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.

Apresentação: Realizada por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde NATS/CDTS/ Fiocruz e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

ATA: Inicialmente a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde (SECTICS) disse que as pautas sobre os medicamentos de primeira e segunda linhas seriam apresentadas em conjunto. Em seguida se iniciou a apresentação dos resultados da consulta pública, mais especificamente da análise qualitativa das contribuições sobre experiência e opinião recebidas durante a consulta pública. A apresentação foi realizada por técnico do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA). Explicou que a matéria fora inicialmente apresentada durante a 134ª reunião ordinária da Conitec, momento em que o Comitê de Medicamentos emitira uma recomendação desfavorável à incorporação dos medicamentos em função das razões de custo-efetividade incrementais estimadas, todas acima do limiar de custo-efetividade incremental alternativo de R\$ 120.00,00. Disse que a consulta pública número 84 de 2024 sobre os inibidores de tirosina quinase de 1ª linha ficou aberta entre 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024. Disse que entre as 86 contribuições recebidas, em 85 houve manifestação favorável à incorporação das tecnologias e

em 49 declarou-se ter experiência com esses medicamentos. Explicou na sequência que o conteúdo recebido pela consulta pública fora classificado segundo sete categorias temáticas, quais sejam, acesso; custos para o SUS; direito à saúde; opção terapêutica; efetividade; sobrevida e qualidade de vida. Em seguida apresentou exemplos de contribuições para cada categoria. Depois apresentou trechos de contribuições sobre a experiência com as tecnologias. Sobre a efetividade e qualidade de vida apresentou contribuição na qual se relatava a alta taxa de resposta e excelente controle da doença, por período prolongado. A respeito da sobrevida, leu uma contribuição sobre a possibilidade de aumento substancial da sobrevida, mesmo na vigência de metástases cerebrais. Sobre os aspectos negativos e dificuldades, leu contribuições sobre a dificuldade de acesso e alto custo. Em relação ao relato de experiência com outras tecnologias, disse que a um maior número de participantes relatou experiência com quimioterapia, considerada pelos participantes como efetiva e de fácil acesso, mas muito tóxica. Sobre os aspectos negativos da quimioterapia reforçou-se a toxicidade e eventos adversos. Na sequência, técnica do DGITS apresentou a avaliação qualitativa das contribuições de consulta pública sobre os inibidores de tirosina quinase utilizados em 2ª linha de tratamento. Disse que a consulta pública número 78 de 2024 ficou vigente no período de 22 de novembro a 11 de dezembro de 2024 e que foram recebidas 35 contribuições, todas com manifestações favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas. Disse que em doze das contribuições houve manifestação de experiência com as tecnologias. Sobre as opiniões favoráveis à incorporação disse que foi possível dividi-las em seis categorias temáticas, quais sejam, benefícios clínicos; melhora da qualidade de vida; acesso público ao tratamento; população elegível; ganho de vida e inovação terapêutica. Em seguida leu extratos de contribuições, nas quais se expressava a opinião de que o uso desses medicamentos em 2ª linha estaria relacionado a maior benefício clínico, com ganho de sobrevida, e qualidade de vida, com diminuição de efeitos colaterais em população elegível que geralmente é jovem e não fumante. Entre os participantes que relataram experiência com as tecnologias, a técnica destacou contribuições sobre a baixa frequência de eventos adversos em relação à quimioterapia, o aumento da sobrevida e controle de doença metastática no sistema nervoso central e o potencial de gerar economia dada a redução de hospitalizações e tratamentos de suporte para metástases cerebrais. Em relação à experiência com outras tecnologias a técnica fez um resumo das contribuições recebidas sobre a quimioterapia e o tratamento com crizotinibe. Disse que a eficácia desses tratamentos foi considerada mais baixa e temporária e que alguns deles estariam relacionados a vários eventos adversos. Sobre o tratamento com crizotinibe a técnica leu contribuições a respeito do retardamento da doença e ganho em qualidade de vida e tranquilidade, mas com inferioridade aos medicamentos de 2ª e 3ª gerações. Em seguida técnica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) iniciou a apresentação das contribuições técnicas recebidas por meio da consulta pública número 84/2024, sobre os inibidores de tirosina quinase para a 1ª linha de tratamento. Assim fez um resumo sobre as evidências clínicas, destacando os resultados para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, eventos adversos graves e moderados. Disse, a respeito dos resultados para sobrevida global, que se observava uma resposta mais favorável para os inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações em relação ao crizotinibe, mas que os dados ainda estavam imaturos. Quanto aos outros desfechos

citados, falou que, de uma maneira geral, os tratamentos com inibidores de 2ª e 3ª gerações foram relacionados a resultados mais favoráveis e que, com relação aos eventos adversos, não se observava diferença entre os de 2ª e 3ª gerações e o crizotinibe. Com relação à consulta pública, comentou que foram recebidas oito contribuições técnicas, com seis anexos provenientes da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC); Instituto Oncoguia; Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES-MG); Takeda distribuidora LTDA; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos AS e Pfizer Brasil LTDA. Disse que os principais pontos discutidos nas contribuições foram: o reforço aos achados dos estudos apresentados; indicação de recomendação internacional; alternativa para pacientes refratários; alto custo dos medicamentos e minimização de custo para o sistema de saúde em longo prazo. Disse que a SBOC, o Oncoguia e a SES-MG em suas contribuições recomendaram a incorporação dos inibidores de 2ª e 3ª gerações dada a superioridade em desfechos clínicos importantes, a indicação em diretrizes científicas, com grande impacto na qualidade de vida e capacidade produtivas de jovens não fumantes e no suporte à saúde mental e emocional dos pacientes e de seus familiares. Quanto às contribuições das empresas Takeda e Roche disse que se focaram na existência de diretrizes nacionais e internacionais com recomendação desses medicamentos e no estabelecimento de um valor de procedimento único para a classe e/ou geração de inibidores de tirosina quinase (ITQ) anti-ALK. Falou que a empresa Pfizer realizou uma nova revisão sistemática com metanálise em rede com inclusão das extensões dos estudos CROWN (com lorlatinibe); ALESIA (com alectinibe) e ALTA-1L (com brigatinibe). Disse que os resultados da nova metanálise em rede seriam concordantes com os apresentados no relatório inicial da Conitec e que a empresa Pfizer solicitara que esses novos resultados fossem incorporados aos estudos de síntese de evidências e de custo-efetividade. A seguir leu algumas contribuições da empresa Pfizer nas quais questiona a estratégia de síntese de evidências empregada pelo NATS/Fiocruz, afirmando que seria desnecessária a utilização de sete revisões sistemáticas, quando uma, a de Zhao e colaboradores (2024) já seria suficiente dada a melhora qualidade. A esse respeito a técnica da Fiocruz explicou que foram utilizadas várias revisões sistemáticas porque o escopo solicitado pelo Ministério da Saúde para a síntese seria mais amplo, envolvendo não só comparações entre os medicamentos em análise, crizotinibe e quimioterapia, mas também entre eles, e envolvendo diferentes desfechos clínicos, exigindo várias fontes de informação. Passou a ler outra contribuição da Pfizer na qual a empresa afirma que não houve diferenças estatisticamente significativas na nova estimativa de efeito relativo de sobrevida global na comparação entre lorlatinibe e alectinibe, brigatinibe e crizotinibe. A esse respeito a técnica da Fiocruz explicou que em função da ausência de diferença estatística, esses resultados não seriam agregados à síntese de evidências e ao estudo de custo-efetividade já elaborados. Já para o desfecho de sobrevida livre de progressão, a técnica disse que os novos resultados estimados pela empresa foram estatisticamente significativos quando foi utilizado um modelo de efeitos fixos, mas não para o modelo com efeitos variáveis. Disse que, dada a significância estatística, os resultados do modelo de efeitos fixos seriam incorporados à síntese de evidências elaborada pela Fiocruz. Disse que, no caso do modelo do estudo de custo-efetividade, o único dado a ser retificado seria o da magnitude de efeito relativo da comparação entre os tratamentos com lorlatinibe e crizotinibe, para HR 0,19 (ICr 95% 0,13 a 0,27). Da mesma

forma, disse que será incorporada à síntese de evidências a nova estimativa de efeitos produzida pela empresa para o desfecho taxa de resposta objetiva (TRO) para a comparação entre lorlatinibe e crizotinibe, de RR 1,28 (ICr 95% 1,11 a 1,49). Disse que as novas estimativas do modelo de efeitos fixos para eventos adversos também seriam incorporadas ao estudo inicial elaborado pelo NATS/Fiocruz, especificamente para as comparações entre lorlatinibe com crizotinibe (RR 1,40; ICr 95% 1,22 a 1,63) e alectinibe (RR 1,54; ICr 1,23 a 1,93). Complementou dizendo que a significância estatística dos resultados não se manteve no modelo de efeitos aleatórios. Ao término da apresentação, a representante da SECTICS perguntou se as estimativas de efeito para o desfecho sobrevida global para a comparação entre as moléculas seria alterada em função da nova metanálise apresentada pela empresa Pfizer. A técnica da Fiocruz respondeu que, no caso do desfecho sobrevida global, as novas estimativas elaboradas pela Pfizer não seriam incluídas pois não houve significância estatística e os resultados anteriores eram baseados em metanálises de boa qualidade metodológica. Disse que seriam retificadas, no relatório inicial, as estimativas para os desfechos sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos. Complementou dizendo que os estudos de extensão mais recentes incorporados pela Pfizer na metanálise em rede não alteraram a direção do efeito estimado no relatório inicial, mas sim, de maneira bastante modesta, a magnitude desse efeito. Disse que a diferença mais marcante foi em relação a eventos adversos, mas que já seria esperado dado o maior tempo de seguimento e uma maior frequência de eventos. Disse ainda que, para nenhum desfecho, se confirmou, no estudo apresentado pela Pfizer, diferenças estatísticas nos modelos de efeitos aleatórios. Na sequência, técnica da Fiocruz iniciou a apresentação das contribuições técnicas da consulta pública número 78 de 2024 sobre a incorporação de inibidores de tirosina quinase para tratamento de 2ª linha. Iniciou a apresentação fazendo um resumo sobre a síntese de evidências clínicas a respeito do tratamento de 2ª linha com esses medicamentos. A respeito da sobrevida global disse que, de acordo com os resultados, se observaram efeitos relativos mais favoráveis pela utilização de ITQ de 1ª e 2ª gerações em relação à quimioterapia, mas sem significância estatística e com dados considerados imaturos. Disse que, em relação à sobrevida livre de progressão, os ITQs de 2ª geração foram significativamente mais efetivos que a quimioterapia (QT), com magnitudes acima de 80% em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Falou que para o desfecho de taxa de resposta global, foi verificada maior eficácia do tratamento com crizotinibe quando comparado à quimioterapia, e com alectinibe em relação ao brigatinibe. Mencionou que para o desfecho de qualidade de vida, houve a inclusão dos dados de 2 estudos, e foi verificada a melhora do estado geral global, na comparação com o tratamento de linha de base, mas somente em um desses estudos se observaram resultados estatisticamente significativos para o tratamento com crizotinibe em comparação com a quimioterapia padrão. Disse que em relação aos eventos adversos o tratamento com alectinibe foi considerada a opção mais segura na avaliação de eventos de graus 3 e 4, seguido por crizotinibe, brigatinibe e lorlatinibe. E na comparação direta com crizotinibe, o tratamento com alectinibe foi associado a uma redução de 36% em eventos adversos moderados. Complementou dizendo que as incidências de eventos adversos graves foram semelhantes entre todos os ITQS. Seguiu dizendo que também foram recebidas oito contribuições em seis anexos enviados pela Sociedade Brasileira

de Oncologia Clínica; Instituto Oncoguia; Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais; Takeda Distribuidora LTDA; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA e Pfizer Brasil LTDA. Disse que os principais pontos discutidos nas contribuições teriam sido basicamente os mesmos destacados para a primeira linha, quais sejam, a concordância com os dados de estudos apresentados no relatório; a indicação de recomendação em diretrizes internacionais e outras evidências; a inexistência de alternativas para os pacientes refratários; o alto custo da medicação; a dificuldade no acesso e a minimização desse alto custo para o sistema de saúde em longo prazo. Falou sobre o conteúdo do documento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, dizendo que havia manifestação favorável à incorporação sustentada por evidências científicas já incluídas no relatório. Disse que havia, na contribuição, recomendação para a incorporação de TQI de segunda ou terceira gerações para tratamento de segunda linha, após falha ao tratamento com crizotinibe. Disse que a fundamentação da contribuição da SBOC foi a relevância clínica e social do câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK já que, como falado anteriormente, essa doença atinge pacientes mais jovens e não fumantes, o que teria impacto grande na qualidade de vida e a capacidade produtiva. Comentou que na contribuição também foi dada ênfase ao aparecimento de resistência ao crizotinibe, pela presença de mutações no domínio ALK, e que essas mutações seriam sensíveis aos inibidores de segunda e terceira gerações. Falou que o Instituto Oncoguia se manifestou também favoravelmente à incorporação dos medicamentos após a falha do crizotinibe, fazendo menção aos mesmos estudos incluídos no relatório, com destaque para as diretrizes clínicas, como a própria diretriz da SBOC. Disse que o Instituto Oncoguia deu destaque também para a perspectiva do paciente e manutenção de sua qualidade de vida, em concordância com a recomendação da SBOC. Falou que, no documento enviado pela Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais, também houve manifestação favorável à incorporação. Disse que, no documento, foi dada ênfase ao controle de metástases no sistema nervoso central, em função da capacidade das moléculas de novas gerações de atravessar a barreira hematoencefálica. Complementou dizendo que, no documento, a Secretaria também mencionou as recomendações de sociedades internacionais e nacionais em oncologia para que os ITQ sejam utilizados como tratamento padrão em primeira e segunda linhas. Em seguida disse que a biofarmacêutica Takeda, fabricante do brigatinibe, também se manifestou de forma concordante com a incorporação dos medicamentos, dando ênfase aos resultados favoráveis apresentados nos estudos constantes no relatório de recomendação inicial. Deu continuidade à apresentação falando sobre a contribuição da empresa Roche, na qual destacou a menção à segurança do tratamento com alectinibe, com estimativa de redução de 80% do risco de progressão da doença ou morte em relação à quimioterapia. Disse que na contribuição, a Roche recomendou que o Ministério da Saúde criasse um valor de procedimento único para cada classe ou geração de ITQ anti-ALK. Falou em seguida sobre a contribuição da Pfizer, destacando a manifestação favorável da empresa pela incorporação dos medicamentos em análise e a concordância total com o relatório elaborado pelo NATS/Fiocruz. Ao final da apresentação um técnico da UERJ passou a falar sobre os aspectos econômicos associados às demandas. Iniciou a apresentação mostrando as propostas de preços enviadas pelas empresas fabricantes dos três medicamentos, apontando as

diferenças entre as propostas enviadas na análise inicial e na consulta pública. Disse que houve redução no custo mensal do tratamento com brigatinibe tanto na dose de ataque quanto no custo de manutenção. Quanto à dose de ataque falou que houve redução de R\$ 10.044 para R\$ 6.435,71 e, para a dose de manutenção disse que houve uma redução de R\$ 11.823,45 para R\$ 7.285,71. Falou que houve redução no custo mensal de tratamento para o alcatinibe de R\$ 15.062,00 para R\$ 12.640,25 e para o lorlatinibe de R\$ 27.181,00 para R\$ 16.048,25. Em seguida falou que tanto o alectinibe quanto o brigatinibe constavam em convênios de isenção de impostos. Disse que o brigatinibe estava no convênio 162 de 1994 que autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção de ICMS. Comentou que o novo preço proposto para o medicamento estaria associado à isenção autorizada por esse convênio. Falou que em função desse convênio haveria um desconto total de 75% em relação ao preço fábrica de 18%. Seguiu dizendo que havia também um convênio para o alectinibe, o de número 132 de 2021, que também daria direito à isenção fiscal. Seguiu dizendo que para o lorlatinibe não há isenção de imposto e que haveria uma incidência de 30% de impostos referentes ao ICMS e PIS/Cofins. Disse que por isso a empresa propôs um preço com impostos que foi de R\$ 16.048,25, mas também propôs um preço sem imposto com a solicitação de isenção fiscal, de R\$ 11.234,10, pleiteando uma isonomia fiscal com os outros medicamentos. Complementou lendo a proposta da empresa na qual afirma que a aquisição sem impostos do lorlatinibe poderia ser feita por compra centralizada do Ministério da Saúde diretamente da Pfizer internacional como já aconteceria com outros produtos da empresa, como o tafamidis 20 mg para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar e o nirmatrelvir/ritonavir para tratamento de Covid-19. Seguiu afirmando que os técnicos que elaboraram os estudos econômicos trabalharam com o preço do lorlatinibe com impostos, já que não haveria garantias de que se concretizasse a compra centralizada por importação direta, mas que fora elaborado um cenário com o valor de R\$ 11.234,10. Afirmou também que a empresa Pfizer fez uma contribuição sobre o preço do crizotinibe, produto que é comercializado pela empresa. Disse que nessa contribuição a empresa explica que o preço praticado para o crizotinibe seria maior do que o proposto no momento da incorporação em função da demora do Ministério da Saúde em implementar algumas tecnologias oncológicas incorporadas, dificultando a manutenção dos preços negociados no período da incorporação. Lembrou que o registro de preço de aquisição encontrado no Banco de Preços em Saúde foi de cerca de R\$ 14 mil e que o preço negociado para incorporação fora de R\$ 6.400,00. Leu a contribuição da empresa segundo a qual a incorporação do crizotinibe ocorrera em 2022, mas que até a presente data a tecnologia não teria sido disponibilizada para a população no âmbito da política nacional de prevenção e combate ao câncer. Seguiu apresentando uma outra contribuição da empresa Pfizer na qual critica a comparação entre moléculas terapêuticas de gerações diferentes em estudos de custo-efetividade. Disse que, segundo a empresa, cada molécula deveria ser comparada individualmente com o crizotinibe. Continuou falando que não considera a metodologia empregada equivocada, citando como embasamento teórico o livro do Drummond, *Methods of Evaluation of Health Care Programs*, segundo o qual todas as avaliações econômicas se constituiriam de uma comparação entre opções ou cursos de ações derivadas da escolha dessas opções. Disse que em teoria, quando avaliamos um programa ou uma tecnologia médica, ele deve ser comparado com todas as ações que

estão tecnicamente disponíveis. Falou que essa é a maneira de garantir que a opção escolhida seja mais eficiente em termos absolutos. Seguiu dizendo que caso uma nova tecnologia fosse comparada apenas com outra muito ineficiente dentre as já existentes, ela pareceria muito eficiente, pois a eficiência é um conceito relativo. Disse que há várias publicações a respeito de múltiplas comparações de várias tecnologias que são feitas dessa maneira, como, inclusive, foram conduzidas outras demandas da Conitec, como as de psoríase e melanoma. Seguiu dizendo que a Pfizer elaborou uma nova metanálise em rede com estudos mais atuais, como já apresentado, mas que os novos valores estimados não causaram impacto em termos de apoio à decisão já que se manteve a não significância estatísticas para as medidas de efeito relativas para o desfecho sobrevida global na avaliação do lorlatinibe e brigatinibe. Falou, entretanto, que uma vez houve mudança dos valores foi feito o ajuste no modelo econômico. Disse também que fizera o ajuste do valor da estimativa de efeito de sobrevida global para o tratamento com alectinibe para aproximar do valor existente nos novos estudos. Comentou que apesar do resultado ter se alterado um pouco não houve superioridade do lorlatinibe e brigatinibe para o desfecho sobrevida global. Explicou que na análise determinística continuou mantendo o valor de hazard ratio de 1 para sobrevida global, como se o lorlatinibe e brigatinibe fossem iguais ao crizotinibe, e na análise de sensibilidade probabilística variou os valores para abarcar as novas estimativas pontuais (0,72 e 0,81, respectivamente) nos intervalos de credibilidade propostos pela Pfizer. Passou a falar dos resultados da análise após as reduções de preço e alteração das efetividades. Disse que a estratégia com brigatinibe atingiu uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 117.000,00. Disse que o alectinibe que antes sofrera dominação passou a alternativa não dominada na análise com uma RCEI de R\$ 445.000,00 e a estratégia de lorlatinibe e quimioterapia, apesar de ter diminuído, o preço, continuou dominado. Complementou dizendo que para a alternativa alectinibe em primeira linha e lorlatinibe em segunda linha a RCEI foi de R\$ 1.300.000,00. Falou que as alternativas remanescentes permaneceram dominadas. Explicou que mesmo com o preço do lorlatinibe sem impostos houve para essa tecnologia dominância estendida. Disse que antes havia uma dominância absoluta, e que agora a situação seria de dominância estendida com RCEI reduzida de R\$ 1.300.000,00 para R\$ 909.000,00 por QALY. Em seguida passou a falar sobre o resultado da análise de sensibilidade probabilística, com simulação de Monte Carlo. Disse que para a alternativa com brigatinibe em primeira linha, cerca de 45% das 1000 simulações trouxeram valores de RCEI abaixo do limiar de R\$ 120.000,00 por QALY. Disse que o considerado custo-efetivo seria de 50%, mas que foi um valor próximo. Disse que para as alternativas não dominadas, 100% das simulações ficaram acima do limiar, e, portanto, não foram custos efetivas em nenhuma das 1000 simulações. Disse que a alternativa com brigatinibe domina o cenário em limiares de disposição a pagar de até R\$ 150.000,00 e que uma incorporação da classe se faz eficiente para o sistema de saúde em limiares de disposição a pagar em torno de R\$ 500.000,00. Disse que a alternativa com brigatinibe seria a mais eficiente para o sistema de saúde brasileiro. Finalizada a parte do estudo econômico passou a falar sobre os resultados da análise de impacto orçamentário. Disse que recalculou as estimativas de impacto orçamentário com os novos preços propostos na consulta pública, utilizando os custos obtidos no estudo de custo-efetividade. Explicou que delineou dois cenários, um com taxa de incorporação mais

lenta variando entre 10 e 50% e outro com taxa de 20 a 90%, utilizando o tratamento com o crizotinibe como cenário de referência. Assim explicou que a alternativa com brigatinibe em primeira linha estaria associada a um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 12.000.000,00, a alternativa com alectinibe em primeira linha, teria algo em torno de 5 vezes maior, de R\$ 60 milhões em 5 anos e o lorlatinibe em primeira linha, teria um impacto 8 vezes maior que o brigatinibe de R\$ 95 milhões em 5 anos. Complementou explicando que para a alternativa com alectinibe em primeira linha e lorlatinibe em segunda linha o impacto seria de R\$ 94 milhões em 5 anos. Disse que nos cenários com maiores taxas de difusão, a tendência foi aumento, com o dobro dos valores estimados no primeiro cenário. Ao final da apresentação a representante da SECTICS disse que em termos de evidência clínica houve demonstração de maior eficácia dos três medicamentos em análise em relação ao crizotinibe para o desfecho sobrevida livre de progressão e tratamento de metástases cerebrais. Disse que nos relatórios enviados para a consulta pública estaria estipulado o valor de custo mensal de tratamento de R\$ 7.500,00 para que as tecnologias em avaliação fossem consideradas custo-efetivas. Falou que a Secretaria Executiva da Conitec fornecera o modelo econômico para que as empresas pudessem utilizá-lo fazendo as simulações com os novos preços propostos. Disse que a alternativa cujo preço gerou RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade foi a composta pelo medicamento brigatinibe, para o qual a estimativa de impacto orçamentário incremental em relação ao crizotinibe também pareceu mais favorável. Explicou que para os outros dois medicamentos, as propostas de preços não geraram RCEIs consideradas custo-efetivas. E seguida representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) perguntou ao técnico da Uerj se o crizotinibe sempre fora considerado na análise econômica como tratamento de primeira linha. Em resposta o técnico disse que sim. Na sequência o representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) perguntou ao especialista médico se a melhor opção seria disponibilizar tratamento de geração mais avançada na primeira linha sem alternativa para linhas subsequentes ou delinear tratamentos com sequência de medicamentos de 2ª geração na primeira linha e de terceira na segunda linha. A representante da SECTICS complementou a pergunta dizendo que pela maior eficácia dos medicamentos de gerações mais avançadas no tratamento de metástases cerebrais seria mais racional trazê-los já no início do tratamento. Uma vez que o especialista médico não pode responder devido a problemas na conexão com a internet o técnico representante da Uerj respondeu dizendo que a opção de tratamento com alectinibe estaria relacionada a maior sobrevida global em relação ao crizotinibe, mas que o custo do tratamento não compensaria essa efetividade de 0,55 QALY a mais. Complementou dizendo que a opção com brigatinibe foi associada a maior efetividade com 0,38 QALY a mais que o crizotinibe e que o custo desse QALY seria vantajoso para o sistema de saúde. A representante da SECTICS complementou dizendo que a pergunta se referia ao posicionamento do crizotinibe, se esse medicamento seria mantido em primeira linha e o brigatinibe em segunda ou se já se incorporaria o brigatinibe na primeira linha. O técnico da Uerj disse que isso não seria interessante para o sistema na vigência de uma opção, o brigatinibe, que é eficiente para o sistema de saúde e associado a um QALY barato e que na primeira linha traria mais benefícios aos pacientes que o crizotinibe, que não deveria ser mantido em primeira linha. A representante da SECTICS pediu à técnica da Fiocruz para fazer um

comentário sobre as contribuições da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Enquanto a técnica da Fiocruz procurava a contribuição da SBOC, a representante dos NATs disse que não estaria sendo possível adquirir o crizotinibe pelo preço acordado em relatório de incorporação em primeira linha. A representante da SECTICS respondeu dizendo que o preço de registro de compras no Banco de Preços em Saúde corresponderia a um custo mensal de tratamento de R\$ 14 mil, dizendo que por isso a oferta desse tratamento seria menor. A representante dos NATs disse que pelo que pode entender da resposta do técnico da Uerj foi que o brigatinibe seria uma opção melhor e dominante em relação ao crizotinibe e que, portanto, deveria substituí-lo. A técnica da Fiocruz disse que também entendeu que em termos de custo-efetividade esse seria o raciocínio. Depois a técnica complementou dizendo que a SBOC recomendou que todos os medicamentos de 2ª e 3ª gerações fossem incorporados em primeira linha dada a superioridade em relação aos de primeira geração, mas que não se fazia diferenciação entre as opções terapêuticas. Em seguida outra técnica da Fiocruz reiterou que as contribuições da SBOC para os tratamentos de segunda linha seguiam o racional de incorporação de medicamentos de 2ª e 3ª gerações, ou seja, sem distinção entre medicamentos. Na sequência representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) disse que ao avaliar as medidas de associação para os medicamentos de primeira e segunda linhas, percebe que é para a primeira linha que os dados de sobrevida global seriam mais robustos e que, os efeitos dos medicamentos na segunda linha seriam menos expressivos, dado inclusive o pior prognóstico dos pacientes que falharam à primeira linha de tratamento. Dessa forma concluiu que seria melhor para os pacientes receberem logo em primeira linha tratamentos melhores, dada a pior resposta esperada para o tratamento de segunda linha. Representante da SECTICS seguiu dizendo que a seria possível então sugerir a incorporação de um de segunda geração na primeira linha e a exclusão do crizotinibe, pacificado o fato de que não haveria nenhuma indicação exclusiva para esse medicamento. Em seguida técnica da Fiocruz complementou dizendo que os estudos sobre os medicamentos de segunda linha seriam mais escassos e menos robustos e que segundo os protocolos clínicos para tratamento da doença os medicamentos de 2ª e 3ª gerações seriam recomendados em primeira linha, mas não o crizotinibe. Depois representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou se seria possível incorporar um medicamento e automaticamente excluir outro sem a abertura prévia de processo específico para exclusão. Representante da SAES comentou que o crizotinibe também fez parte da análise e dessa forma já estaria contemplado nesse processo. Representante da SECTICS disse que também entenderia que estaria contemplado nessa análise. Representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) disse que do ponto de vista de organização do serviço, seria necessário justificar a motivação de manter o crizotinibe em primeira linha. Representante da SECTICS disse que a empresa fabricante do crizotinibe a Pfizer já estaria envolvida no processo dado que seria a fabricante do outro medicamento também em análise, o lorlatinibe. Representante do CNS comentou que se lembrava de um único processo de desincorporação e que naquela ocasião se instituíra um processo específico para tal finalidade. Representante da SAES disse que, caso houvesse um processo específico de desincorporação, as perguntas de pesquisa seriam as mesmas que as do processo em análise e que o único diferencial seria o preço e que isso alongaria demais o andamento do processo.

Representante da SECTICS comentou que essa recomendação para utilização do brigatinibe em primeira linha poderia constar no protocolo clínico da doença que estaria atualmente em elaboração. Representante do CNS insistiu que caso houvesse desincorporação do crizotinibe dever-se-ia instituir um processo específico. Na sequência técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) comentou que a estratégia de tratamento com brigatinibe seria a opção mais custo-efetiva e que esse resultado fora obtido em análise econômica na qual se incluía como comparador o crizotinibe. Dessa forma, concluir que um novo processo de desincorporação necessariamente se basearia na mesma evidência. Representante do CONASEMS concordou com o raciocínio, mas questionou se haveria a possibilidade legal de desincorporar uma tecnologia de maneira automática em um processo de incorporação. Representante do CNS manifestou concordância com a opinião do CONASEMS. Técnica do DGITS argumentou que segundo a lógica econômica haveria possibilidade de se avaliar todas as opções terapêuticas disponíveis para uma doença e incorporá-las ou desincorporá-las segundo critério de eficiência para o sistema de saúde, mas lembrou que o trâmite processual pode exigir que se institua processo específico para a desincorporação. Representante da SECTICS lembrou que na recomendação inicial não fora aventada a hipótese de desincorporação do crizotinibe, mas que essa possibilidade de ação foi advinda do resultado da análise. Representante do CNS complementou que caso essa hipótese, de desincorporação do crizotinibe, tivesse sido submetida à consulta pública, poder-se-ia discuti-la em conjunto nesse processo. Representante da SAES sugeriu que o processo de desincorporação ocorresse por via simplificada. Técnica do DGITS concordou e disse que uma vez que o cenário de resultados da análise atual foi derivado também das novas propostas de preços submetidas pelas empresas durante a consulta pública não foi possível prever essa hipótese de desincorporação de antemão, desde o início da análise. Representante dos NATS disse que como a análise desde o início abrangeu toda a classe de medicamentos, inclusive crizotinibe, seria possível emitir recomendações não só de incorporação, mas também de desincorporação. Representante da SECTICS lembrou que não houve oportunidade de participação social sobre a desincorporação do crizotinibe e que, portanto, a proposta de se fazer um novo processo mais simplificado de desincorporação desse medicamento seria mais robusta do ponto de vista legal. Representante do CONASEMS concordou e questionou se poderia haver uma extensão do prazo processual para abarcar essa nova consulta pública sobre a exclusão do crizotinibe, ao invés de abrir novo processo. Representante da SAES sugeriu uma consulta pública de dez dias acelerada com retorno previsto para o próximo mês, de abril. Representante do CONASEMS complementou dizendo que uma justificativa para essa nova consulta pública seria a não previsibilidade da possibilidade de exclusão do crizotinibe na avaliação inicial. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) manifestou dúvidas quanto à hipótese de exclusão do crizotinibe e como se concluíra a esse respeito. Complementou dizendo que a hipótese de incorporação de um procedimento que abarcasse todos os medicamentos de segunda e terceira gerações seria mais adequada. Técnica da Fiocruz lembrou o porquê da discussão sobre a exclusão do crizotinibe. Representante da SECTICS perguntou ao Comitê de Medicamentos se estariam todos de acordo em seguir com a incorporação do brigatinibe em primeira linha e com a emissão de uma proposta pela Conitec de avaliação da

exclusão do crizotinibe. Seguiu dizendo que para a segunda linha de tratamento nenhuma tecnologia foi incorporada. Em seguida foi elaborado o registro de deliberação e finalizada a reunião.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª reunião ordinária da Conitec do dia 12/03/2025 recomendaram por unanimidade a incorporação do brigatinibe em primeira linha para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK e não incorporação do alectinibe e lorlatinibe para a mesma indicação. No relatório deve constar uma sugestão de avaliação da exclusão do crizotinibe.

Apresentação das contribuições de consulta pública de 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 tratamento

Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial.

Título do tema: 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 tratamento.

Tecnologia: Inibidores da tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações registrados no Brasil para uso em 2ª linha de câncer de pulmão com translocação ALK (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe).

Indicação: Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 2ª linha de tratamento.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). A demanda é originária do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.

Apresentação: Realizada por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde NATS/CDTS/ Fiocruz e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

ATA: Inicialmente a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde (SECTICS) disse que as pautas sobre os medicamentos de primeira e segunda linhas seriam apresentadas em conjunto. Em seguida se iniciou a apresentação dos resultados da consulta pública, mais especificamente da análise qualitativa das contribuições sobre experiência e opinião recebidas durante a consulta pública. A apresentação foi realizada por técnico do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA). Explicou que a matéria fora inicialmente apresentada durante a 134ª reunião ordinária da Conitec,

momento em que o Comitê de Medicamentos emitira uma recomendação desfavorável à incorporação dos medicamentos em função das razões de custo-efetividade incrementais estimadas, todas acima do limiar de custo-efetividade incremental alternativo de R\$ 120.00,00. Disse que a consulta pública número 84 de 2024 sobre os inibidores de tirosina quinase de 1ª linha ficou aberta entre 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024. Disse que entre as 86 contribuições recebidas, em 85 houve manifestação favorável à incorporação das tecnologias e em 49 declarou-se ter experiência com esses medicamentos. Explicou na sequência que o conteúdo recebido pela consulta pública fora classificado segundo sete categorias temáticas, quais sejam, acesso; custos para o SUS; direito à saúde; opção terapêutica; efetividade; sobrevida e qualidade de vida. Em seguida apresentou exemplos de contribuições para cada categoria. Depois apresentou trechos de contribuições sobre a experiência com as tecnologias. Sobre a efetividade e qualidade de vida apresentou contribuição na qual se relatava a alta taxa de reposta e excelente controle da doença, por período prolongado. A respeito da sobrevida, leu uma contribuição sobre a possibilidade de aumento substancial da sobrevida, mesmo na vigência de metástases cerebrais. Sobre os aspectos negativos e dificuldades, leu contribuições sobre a dificuldade de acesso e alto custo. Em relação ao relato de experiência com outras tecnologias, disse que a um maior número de participantes relatou experiência com quimioterapia, considerada pelos participantes como efetiva e de fácil acesso, mas muito tóxica. Sobre os aspectos negativos da quimioterapia reforçou-se a toxicidade e eventos adversos. Na sequência, técnica do DGITS apresentou a avaliação qualitativa das contribuições de consulta pública sobre os inibidores de tirosina quinase utilizados em 2ª linha de tratamento. Disse que a consulta pública número 78 de 2024 ficou vigente no período de 22 de novembro a 11 de dezembro de 2024 e que foram recebidas 35 contribuições, todas com manifestações favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas. Disse que em doze das contribuições houve manifestação de experiência com as tecnologias. Sobre as opiniões favoráveis à incorporação disse que foi possível dividi-las em seis categorias temáticas, quais sejam, benefícios clínicos; melhora da qualidade de vida; acesso público ao tratamento; população elegível; ganho de vida e inovação terapêutica. Em seguida leu extratos de contribuições, nas quais se expressava a opinião de que o uso desses medicamentos em 2ª linha estaria relacionado a maior benefício clínico, com ganho de sobrevida, e qualidade de vida, com diminuição de efeitos colaterais em população elegível que geralmente é jovem e não fumante. Entre os participantes que relataram experiência com as tecnologias, a técnica destacou contribuições sobre a baixa frequência de eventos adversos em relação à quimioterapia, o aumento da sobrevida e controle de doença metastática no sistema nervoso central e o potencial de gerar economia dada a redução de hospitalizações e tratamentos de suporte para metástases cerebrais. Em relação à experiência com outras tecnologias a técnica fez um resumo das contribuições recebidas sobre a quimioterapia e o tratamento com crizotinibe. Disse que a eficácia desses tratamentos foi considerada mais baixa e temporária e que alguns deles estariam relacionados a vários eventos adversos. Sobre o tratamento com crizotinibe a técnica leu contribuições a respeito do retardamento da doença e ganho em qualidade de vida e tranquilidade, mas com inferioridade aos medicamentos de 2ª e 3ª gerações. Em seguida técnica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) iniciou a apresentação das contribuições técnicas recebidas por meio da consulta pública

número 84/2024, sobre os inibidores de tirosina quinase para a 1ª linha de tratamento. Assim fez um resumo sobre as evidências clínicas, destacando os resultados para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, eventos adversos graves e moderados. Disse, a respeito dos resultados para sobrevida global, que se observara uma resposta mais favorável para os inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações em relação ao crizotinibe, mas que os dados ainda estavam imaturos. Quanto aos outros desfechos citados, falou que, de uma maneira geral, os tratamentos com inibidores de 2ª e 3ª gerações foram relacionados a resultados mais favoráveis e que, com relação aos eventos adversos, não se observara diferença entre os de 2ª e 3ª gerações e o crizotinibe. Com relação à consulta pública, comentou que foram recebidas oito contribuições técnicas, com seis anexos provenientes da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC); Instituto Oncoguia; Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES-MG); Takeda distribuidora LTDA; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos AS e Pfizer Brasil LTDA. Disse que os principais pontos discutidos nas contribuições foram: o reforço aos achados dos estudos apresentados; indicação de recomendação internacional; alternativa para pacientes refratários; alto custo dos medicamentos e minimização de custo para o sistema de saúde em longo prazo. Disse que a SBOC, o Oncoguia e a SES-MG em suas contribuições recomendaram a incorporação dos inibidores de 2ª e 3ª gerações dada a superioridade em desfechos clínicos importantes, a indicação em diretrizes científicas, com grande impacto na qualidade de vida e capacidade produtivas de jovens não fumantes e no suporte à saúde mental e emocional dos pacientes e de seus familiares. Quanto às contribuições das empresas Takeda e Roche disse que se focaram na existência de diretrizes nacionais e internacionais com recomendação desses medicamentos e no estabelecimento de um valor de procedimento único para a classe e/ou geração de inibidores de tirosina quinase (ITQ) anti-ALK. Falou que a empresa Pfizer realizou uma nova revisão sistemática com metanálise em rede com inclusão das extensões dos estudos CROWN (com lorlatinibe); ALESIA (com alectinibe) e ALTA-1L (com brigatinibe). Disse que os resultados da nova metanálise em rede seriam concordantes com os apresentados no relatório inicial da Conitec e que a empresa Pfizer solicitara que esses novos resultados fossem incorporados aos estudos de síntese de evidências e de custo-efetividade. A seguir leu algumas contribuições da empresa Pfizer nas quais questiona a estratégia de síntese de evidências empregada pelo NATS/Fiocruz, afirmando que seria desnecessária a utilização de sete revisões sistemáticas, quando uma, a de Zhao e colaboradores (2024) já seria suficiente dada a melhora qualidade. A esse respeito a técnica da Fiocruz explicou que foram utilizadas várias revisões sistemáticas porque o escopo solicitado pelo Ministério da Saúde para a síntese seria mais amplo, envolvendo não só comparações entre os medicamentos em análise, crizotinibe e quimioterapia, mas também entre eles, e envolvendo diferentes desfechos clínicos, exigindo várias fontes de informação. Passou a ler outra contribuição da Pfizer na qual a empresa afirma que não houve diferenças estatisticamente significativas na nova estimativa de efeito relativo de sobrevida global na comparação entre lorlatinibe e alectinibe, brigatinibe e crizotinibe. A esse respeito a técnica da Fiocruz explicou que em função da ausência de diferença estatística, esses resultados não seriam agregados à síntese de evidências e ao estudo de custo-efetividade já elaborados. Já para o desfecho de sobrevida livre de progressão, a técnica disse que os novos

resultados estimados pela empresa foram estatisticamente significativos quando foi utilizado um modelo de efeitos fixos, mas não para o modelo com efeitos variáveis. Disse que, dada a significância estatística, os resultados do modelo de efeitos fixos seriam incorporados à síntese de evidências elaborada pela Fiocruz. Disse que, no caso do modelo do estudo de custo-efetividade, o único dado a ser retificado seria o da magnitude de efeito relativo da comparação entre os tratamentos com lorlatinibe e crizotinibe, para HR 0,19 (ICr 95% 0,13 a 0,27). Da mesma forma, disse que será incorporada à síntese de evidências a nova estimativa de efeitos produzida pela empresa para o desfecho taxa de reposta objetiva (TRO) para a comparação entre lorlatinibe e crizotinibe, de RR 1,28 (ICr 95% 1,11 a 1,49). Disse que as novas estimativas do modelo de efeitos fixos para eventos adversos também seriam incorporadas ao estudo inicial elaborado pelo NATS/Fiocruz, especificamente para as comparações entre lorlatinibe com crizotinibe (RR 1,40; ICr 95% 1,22 a 1,63) e alectinibe (RR 1,54; ICr 1,23 a 1,93). Complementou dizendo que a significância estatística dos resultados não se manteve no modelo de efeitos aleatórios. Ao término da apresentação, a representante da SECTICS perguntou se as estimativas de efeito para o desfecho sobrevida global para a comparação entre as moléculas seria alterada em função da nova metanálise apresentada pela empresa Pfizer. A técnica da Fiocruz respondeu que, no caso do desfecho sobrevida global, as novas estimativas elaboradas pela Pfizer não seriam incluídas pois não houve significância estatística e os resultados anteriores eram baseados em metanálises de boa qualidade metodológica. Disse que seriam retificadas, no relatório inicial, as estimativas para os desfechos sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos. Complementou dizendo que os estudos de extensão mais recentes incorporados pela Pfizer na metanálise em rede não alteraram a direção do efeito estimado no relatório inicial, mas sim, de maneira bastante modesta, a magnitude desse efeito. Disse que a diferença mais marcante foi em relação a eventos adversos, mas que já seria esperado dado o maior tempo de seguimento e uma maior frequência de eventos. Disse ainda que, para nenhum desfecho, se confirmou, no estudo apresentado pela Pfizer, diferenças estatísticas nos modelos de efeitos aleatórios. Na sequência, técnica da Fiocruz iniciou a apresentação das contribuições técnicas da consulta pública número 78 de 2024 sobre a incorporação de inibidores de tirosina quinase para tratamento de 2ª linha. Iniciou a apresentação fazendo um resumo sobre a síntese de evidências clínicas a respeito do tratamento de 2ª linha com esses medicamentos. A respeito da sobrevida global disse que, de acordo com os resultados, se observaram efeitos relativos mais favoráveis pela utilização de ITQ de 1ª e 2ª gerações em relação à quimioterapia, mas sem significância estatística e com dados considerados imaturos. Disse que, em relação à sobrevida livre de progressão, os ITQs de 2ª geração foram significativamente mais efetivos que a quimioterapia (QT), com magnitudes acima de 80% em pacientes previamente tratados com crizotinibe. Falou que para o desfecho de taxa de resposta global, foi verificada maior eficácia do tratamento com crizotinibe quando comparado à quimioterapia, e com alectinibe em relação ao brigatinibe. Mencionou que para o desfecho de qualidade de vida, houve a inclusão dos dados de 2 estudos, e foi verificada a melhora do estado geral global, na comparação com o tratamento de linha de base, mas somente em um desses estudos se observaram resultados estatisticamente significativos para o tratamento com crizotinibe em comparação com a quimioterapia padrão. Disse que em

relação aos eventos adversos o tratamento com alectinibe foi considerada a opção mais segura na avaliação de eventos de graus 3 e 4, seguido por crizotinibe, brigatinibe e lorlatinibe. E na comparação direta com crizotinibe, o tratamento com alectinibe foi associado a uma redução de 36% em eventos adversos moderados. Complementou dizendo que as incidências de eventos adversos graves foram semelhantes entre todos os ITQS. Seguiu dizendo que também foram recebidas oito contribuições em seis anexos enviados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto Oncoguia; Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais; Takeda Distribuidora LTDA; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA e Pfizer Brasil LTDA. Disse que os principais pontos discutidos nas contribuições teriam sido basicamente os mesmos destacados para a primeira linha, quais sejam, a concordância com os dados de estudos apresentados no relatório; a indicação de recomendação em diretrizes internacionais e outras evidências; a inexistência de alternativas para os pacientes refratários; o alto custo da medicação; a dificuldade no acesso e a minimização desse alto custo para o sistema de saúde em longo prazo. Falou sobre o conteúdo do documento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, dizendo que havia manifestação favorável à incorporação sustentada por evidências científicas já incluídas no relatório. Disse que havia, na contribuição, recomendação para a incorporação de TQI de segunda ou terceira gerações para tratamento de segunda linha, após falha ao tratamento com crizotinibe. Disse que a fundamentação da contribuição da SBOC foi a relevância clínica e social do câncer de pulmão não pequenas células com translocação ALK já que, como falado anteriormente, essa doença atinge pacientes mais jovens e não fumantes, o que teria impacto grande na qualidade de vida e a capacidade produtiva. Comentou que na contribuição também foi dada ênfase ao aparecimento de resistência ao crizotinibe, pela presença de mutações no domínio ALK, e que essas mutações seriam sensíveis aos inibidores de segunda e terceira gerações. Falou que o Instituto Oncoguia se manifestou também favoravelmente à incorporação dos medicamentos após a falha do crizotinibe, fazendo menção aos mesmos estudos incluídos no relatório, com destaque para as diretrizes clínicas, como a própria diretriz da SBOC. Disse que o Instituto Oncoguia deu destaque também para a perspectiva do paciente e manutenção de sua qualidade de vida, em concordância com a recomendação da SBOC. Falou que, no documento enviado pela Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais, também houve manifestação favorável à incorporação. Disse que, no documento, foi dada ênfase ao controle de metástases no sistema nervoso central, em função da capacidade das moléculas de novas gerações de atravessar a barreira hematoencefálica. Complementou dizendo que, no documento, a Secretaria também mencionou as recomendações de sociedades internacionais e nacionais em oncologia para que os ITQ sejam utilizados como tratamento padrão em primeira e segunda linhas. Em seguida disse que a biofarmacêutica Takeda, fabricante do brigatinibe, também se manifestou de forma concordante com a incorporação dos medicamentos, dando ênfase aos resultados favoráveis apresentados nos estudos constantes no relatório de recomendação inicial. Deu continuidade à apresentação falando sobre a contribuição da empresa Roche, na qual destacou a menção à segurança do tratamento com alectinibe, com estimativa de redução de 80% do risco de progressão da doença ou morte em relação à quimioterapia. Disse que na contribuição, a Roche recomendou que o Ministério da Saúde

criasse um valor de procedimento único para cada classe ou geração de ITQ anti-ALK. Falou em seguida sobre a contribuição da Pfizer, destacando a manifestação favorável da empresa pela incorporação dos medicamentos em análise e a concordância total com o relatório elaborado pelo NATS/Fiocruz. Ao final da apresentação um técnico da UERJ passou a falar sobre os aspectos econômicos associados às demandas. Iniciou a apresentação mostrando as propostas de preços enviadas pelas empresas fabricantes dos três medicamentos, apontando as diferenças entre as propostas enviadas na análise inicial e na consulta pública. Disse que houve redução no custo mensal do tratamento com brigatinibe tanto na dose de ataque quanto no custo de manutenção. Quanto à dose de ataque falou que houve redução de R\$ 10.044 para R\$ 6.435,71 e, para a dose de manutenção disse que houve uma redução de R\$ 11.823,45 para R\$ 7.285,71. Falou que houve redução no custo mensal de tratamento para o alcatinibe de R\$ 15.062,00 para R\$ 12.640,25 e para o lorlatinibe de R\$ 27.181,00 para R\$ 16.048,25. Em seguida falou que tanto o alectinibe quanto o brigatinibe constavam em convênios de isenção de impostos. Disse que o brigatinibe estava no convênio 162 de 1994 que autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção de ICMS. Comentou que o novo preço proposto para o medicamento estaria associado à isenção autorizada por esse convênio. Falou que em função desse convênio haveria um desconto total de 75% em relação ao preço fábrica de 18%. Seguiu dizendo que havia também um convênio para o alectinibe, o de número 132 de 2021, que também daria direito à isenção fiscal. Seguiu dizendo que para o lorlatinibe não há isenção de imposto e que haveria uma incidência de 30% de impostos referentes ao ICMS e PIS/Cofins. Disse que por isso a empresa propôs um preço com impostos que foi de R\$ 16.048,25, mas também propôs um preço sem imposto com a solicitação de isenção fiscal, de R\$ 11.234,10, pleiteando uma isonomia fiscal com os outros medicamentos. Complementou lendo a proposta da empresa na qual afirma que a aquisição sem impostos do lorlatinibe poderia ser feita por compra centralizada do Ministério da Saúde diretamente da Pfizer internacional como já aconteceria com outros produtos da empresa, como o tafamidis 20 mg para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar e o nirmatrelvir/ritonavir para tratamento de Covid-19. Seguiu afirmando que os técnicos que elaboraram os estudos econômicos trabalharam com o preço do lorlatinibe com impostos, já que não haveria garantias de que se concretizasse a compra centralizada por importação direta, mas que fora elaborado um cenário com o valor de R\$ 11.234,10. Afirmou também que a empresa Pfizer fez uma contribuição sobre o preço do crizotinibe, produto que é comercializado pela empresa. Disse que nessa contribuição a empresa explica que o preço praticado para o crizotinibe seria maior do que o proposto no momento da incorporação em função da demora do Ministério da Saúde em implementar algumas tecnologias oncológicas incorporadas, dificultando a manutenção dos preços negociados no período da incorporação. Lembrou que o registro de preço de aquisição encontrado no Banco de Preços em Saúde foi de cerca de R\$ 14 mil e que o preço negociado para incorporação fora de R\$ 6.400,00. Leu a contribuição da empresa segundo a qual a incorporação do crizotinibe ocorrera em 2022, mas que até a presente data a tecnologia não teria sido disponibilizada para a população no âmbito da política nacional de prevenção e combate ao câncer. Seguiu apresentando uma outra contribuição da empresa Pfizer na qual critica a comparação entre moléculas terapêuticas de gerações diferentes em estudos de custo-efetividade. Disse que, segundo a

empresa, cada molécula deveria ser comparada individualmente com o crizotinibe. Continuou falando que não considera a metodologia empregada equivocada, citando como embasamento teórico o livro do Drummond, *Methods of Evaluation of Health Care Programs*, segundo o qual todas as avaliações econômicas se constituiriam de uma comparação entre opções ou cursos de ações derivadas da escolha dessas opções. Disse que em teoria, quando avaliamos um programa ou uma tecnologia médica, ele deve ser comparado com todas as ações que estão tecnicamente disponíveis. Falou que essa é a maneira de garantir que a opção escolhida seja mais eficiente em termos absolutos. Seguiu dizendo que caso uma nova tecnologia fosse comparada apenas com outra muito ineficiente dentre as já existentes, ela pareceria muito eficiente, pois a eficiência é um conceito relativo. Disse que há várias publicações a respeito de múltiplas comparações de várias tecnologias que são feitas dessa maneira, como, inclusive, foram conduzidas outras demandas da Conitec, como as de psoríase e melanoma. Seguiu dizendo que a Pfizer elaborou uma nova metanálise em rede com estudos mais atuais, como já apresentado, mas que os novos valores estimados não causaram impacto em termos de apoio à decisão já que se manteve a não significância estatísticas para as medidas de efeito relativas para o desfecho sobrevida global na avaliação do lorlatinibe e brigatinibe. Falou, entretanto, que uma vez houve mudança dos valores foi feito o ajuste no modelo econômico. Disse também que fizera o ajuste do valor da estimativa de efeito de sobrevida global para o tratamento com alectinibe para aproximar do valor existente nos novos estudos. Comentou que apesar do resultado ter se alterado um pouco não houve superioridade do lorlatinibe e brigatinibe para o desfecho sobrevida global. Explicou que na análise determinística continuou mantendo o valor de hazard ratio de 1 para sobrevida global, como se o lorlatinibe e brigatinibe fossem iguais ao crizotinibe, e na análise de sensibilidade probabilística variou os valores para abarcar as novas estimativas pontuais (0,72 e 0,81, respectivamente) nos intervalos de credibilidade propostos pela Pfizer. Passou a falar dos resultados da análise após as reduções de preço e alteração das efetividades. Disse que a estratégia com brigatinibe atingiu uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 117.000,00. Disse que o alectinibe que antes sofrera dominação passou a alternativa não dominada na análise com uma RCEI de R\$ 445.000,00 e a estratégia de lorlatinibe e quimioterapia, apesar de ter diminuído, o preço, continuou dominado. Complementou dizendo que para a alternativa alectinibe em primeira linha e lorlatinibe em segunda linha a RCEI foi de R\$ 1.300.000,00. Falou que as alternativas remanescentes permaneceram dominadas. Explicou que mesmo com o preço do lorlatinibe sem impostos houve para essa tecnologia dominância estendida. Disse que antes havia uma dominância absoluta, e que agora a situação seria de dominância estendida com RCEI reduzida de R\$ 1.300.000,00 para R\$ 909.000,00 por QALY. Em seguida passou a falar sobre o resultado da análise de sensibilidade probabilística, com simulação de Monte Carlo. Disse que para a alternativa com brigatinibe em primeira linha, cerca de 45% das 1000 simulações trouxeram valores de RCEI abaixo do limiar de R\$ 120.000,00 por QALY. Disse que o considerado custo-efetivo seria de 50%, mas que foi um valor próximo. Disse que para as alternativas não dominadas, 100% das simulações ficaram acima do limiar, e, portanto, não foram custos efetivas em nenhuma das 1000 simulações. Disse que a alternativa com brigatinibe domina o cenário em limiares de disposição a pagar de até R\$ 150.000,00 e que uma incorporação da classe se

faz eficiente para o sistema de saúde em limiares de disposição a pagar em torno de R\$ 500.000,00. Disse que a alternativa com brigatinibe seria a mais eficiente para o sistema de saúde brasileiro. Finalizada a parte do estudo econômico passou a falar sobre os resultados da análise de impacto orçamentário. Disse que recalculou as estimativas de impacto orçamentário com os novos preços propostos na consulta pública, utilizando os custos obtidos no estudo de custo-efetividade. Explicou que delineou dois cenários, um com taxa de incorporação mais lenta variando entre 10 e 50% e outro com taxa de 20 a 90%, utilizando o tratamento com o crizotinibe como cenário de referência. Assim explicou que a alternativa com brigatinibe em primeira linha estaria associada a um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 12.000.000,00, a alternativa com alectinibe em primeira linha, teria algo em torno de 5 vezes maior, de R\$ 60 milhões em 5 anos e o lorlatinibe em primeira linha, teria um impacto 8 vezes maior que o brigatinibe de R\$ 95 milhões em 5 anos. Complementou explicando que para a alternativa com alectinibe em primeira linha e lorlatinibe em segunda linha o impacto seria de R\$ 94 milhões em 5 anos. Disse que nos cenários com maiores taxas de difusão, a tendência foi aumento, com o dobro dos valores estimados no primeiro cenário. Ao final da apresentação a representante da SECTICS disse que em termos de evidência clínica houve demonstração de maior eficácia dos três medicamentos em análise em relação ao crizotinibe para o desfecho sobrevida livre de progressão e tratamento de metástases cerebrais. Disse que nos relatórios enviados para a consulta pública estaria estipulado o valor de custo mensal de tratamento de R\$ 7.500,00 para que as tecnologias em avaliação fossem consideradas custo-efetivas. Falou que a Secretaria Executiva da Conitec fornecera o modelo econômico para que as empresas pudessem utilizá-lo fazendo as simulações com os novos preços propostos. Disse que a alternativa cujo preço gerou RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade foi a composta pelo medicamento brigatinibe, para o qual a estimativa de impacto orçamentário incremental em relação ao crizotinibe também pareceu mais favorável. Explicou que para os outros dois medicamentos, as propostas de preços não geraram RCEIs consideradas custo-efetivas. E seguida representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) perguntou ao técnico da Uerj se o crizotinibe sempre fora considerado na análise econômica como tratamento de primeira linha. Em resposta o técnico disse que sim. Na sequência o representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) perguntou ao especialista médico se a melhor opção seria disponibilizar tratamento de geração mais avançada na primeira linha sem alternativa para linhas subsequentes ou delinear tratamentos com sequência de medicamentos de 2ª geração na primeira linha e de terceira na segunda linha. A representante da SECTICS complementou a pergunta dizendo que pela maior eficácia dos medicamentos de gerações mais avançadas no tratamento de metástases cerebrais seria mais racional trazê-los já no início do tratamento. Uma vez que o especialista médico não pode responder devido a problemas na conexão com a internet o técnico representante da Uerj respondeu dizendo que a opção de tratamento com alectinibe estaria relacionada a maior sobrevida global em relação ao crizotinibe, mas que o custo do tratamento não compensaria essa efetividade de 0,55 QALY a mais. Complementou dizendo que a opção com brigatinibe foi associada a maior efetividade com 0,38 QALY a mais que o crizotinibe e que o custo desse QALY seria vantajoso para o sistema de saúde. A representante da SECTICS complementou dizendo que a pergunta se

referia ao posicionamento do crizotinibe, se esse medicamento seria mantido em primeira linha e o brigatinibe em segunda ou se já se incorporaria o brigatinibe na primeira linha. O técnico da Uerj disse que isso não seria interessante para o sistema na vigência de uma opção, o brigatinibe, que é eficiente para o sistema de saúde e associado a um QALY barato e que na primeira linha traria mais benefícios aos pacientes que o crizotinibe, que não deveria ser mantido em primeira linha. A representante da SECTICS pediu à técnica da Fiocruz para fazer um comentário sobre as contribuições da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Enquanto a técnica da Fiocruz procurava a contribuição da SBOC, a representante dos NATs disse que não estaria sendo possível adquirir o crizotinibe pelo preço acordado em relatório de incorporação em primeira linha. A representante da SECTICS respondeu dizendo que o preço de registro de compras no Banco de Preços em Saúde corresponderia a um custo mensal de tratamento de R\$ 14 mil, dizendo que por isso a oferta desse tratamento seria menor. A representante dos NATs disse que pelo que pode entender da resposta do técnico da Uerj foi que o brigatinibe seria uma opção melhor e dominante em relação ao crizotinibe e que, portanto, deveria substituí-lo. A técnica da Fiocruz disse que também entendeu que em termos de custo-efetividade esse seria o raciocínio. Depois a técnica complementou dizendo que a SBOC recomendou que todos os medicamentos de 2ª e 3ª gerações fossem incorporados em primeira linha dada a superioridade em relação aos de primeira geração, mas que não se fazia diferenciação entre as opções terapêuticas. Em seguida outra técnica da Fiocruz reiterou que as contribuições da SBOC para os tratamentos de segunda linha seguiam o racional de incorporação de medicamentos de 2ª e 3ª gerações, ou seja, sem distinção entre medicamentos. Na sequência representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) disse que ao avaliar as medidas de associação para os medicamentos de primeira e segunda linhas, percebe que é para a primeira linha que os dados de sobrevida global seriam mais robustos e que, os efeitos dos medicamentos na segunda linha seriam menos expressivos, dado inclusive o pior prognóstico dos pacientes que falharam à primeira linha de tratamento. Dessa forma concluiu que seria melhor para os pacientes receberem logo em primeira linha tratamentos melhores, dada a pior reposta esperada para o tratamento de segunda linha. Representante da SECTICS seguiu dizendo que a seria possível então sugerir a incorporação de um de segunda geração na primeira linha e a exclusão do crizotinibe, pacificado o fato de que não haveria nenhuma indicação exclusiva para esse medicamento. Em seguida técnica da Fiocruz complementou dizendo que os estudos sobre os medicamentos de segunda linha seriam mais escassos e menos robustos e que segundo os protocolos clínicos para tratamento da doença os medicamentos de 2ª e 3ª gerações seriam recomendados em primeira linha, mas não o crizotinibe. Depois representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou se seria possível incorporar um medicamento e automaticamente excluir outro sem a abertura prévia de processo específico para exclusão. Representante da SAES comentou que o crizotinibe também fez parte da análise e dessa forma já estaria contemplado nesse processo. Representante da SECTICS disse que também entenderia que estaria contemplado nessa análise. Representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) disse que do ponto de vista de organização do serviço, seria necessário justificar a motivação de manter o crizotinibe em primeira linha. Representante da SECTICS disse que a empresa fabricante do crizotinibe a Pfizer já estaria

envolvida no processo dado que seria a fabricante do outro medicamento também em análise, o lorlatinibe. Representante do CNS comentou que se lembrava de um único processo de desincorporação e que naquela ocasião se instituíra um processo específico para tal finalidade. Representante da SAES disse que, caso houvesse um processo específico de desincorporação, as perguntas de pesquisa seriam as mesmas que as do processo em análise e que o único diferencial seria o preço e que isso alongaria demais o andamento do processo. Representante da SECTICS comentou que essa recomendação para utilização do brigatinibe em primeira linha poderia constar no protocolo clínico da doença que estaria atualmente em elaboração. Representante do CNS insistiu que caso houvesse desincorporação do crizotinibe dever-se-ia instituir um processo específico. Na sequência técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) comentou que a estratégia de tratamento com brigatinibe seria a opção mais custo-efetiva e que esse resultado fora obtido em análise econômica na qual se incluía como comparador o crizotinibe. Dessa forma, concluir que um novo processo de desincorporação necessariamente se basearia na mesma evidência. Representante do CONASEMS concordou com o raciocínio, mas questionou se haveria a possibilidade legal de desincorporar uma tecnologia de maneira automática em um processo de incorporação. Representante do CNS manifestou concordância com a opinião do CONASEMS. Técnica do DGITS argumentou que segundo a lógica econômica haveria possibilidade de se avaliar todas as opções terapêuticas disponíveis para uma doença e incorporá-las ou desincorporá-las segundo critério de eficiência para o sistema de saúde, mas lembrou que o trâmite processual pode exigir que se institua processo específico para a desincorporação. Representante da SECTICS lembrou que na recomendação inicial não fora aventada a hipótese de desincorporação do crizotinibe, mas que essa possibilidade de ação foi advinda do resultado da análise. Representante do CNS complementou que caso essa hipótese, de desincorporação do crizotinibe, tivesse sido submetida à consulta pública, poder-se-ia discuti-la em conjunto nesse processo. Representante da SAES sugeriu que o processo de desincorporação ocorresse por via simplificada. Técnica do DGITS concordou e disse que uma vez que o cenário de resultados da análise atual foi derivado também das novas propostas de preços submetidas pelas empresas durante a consulta pública não foi possível prever essa hipótese de desincorporação de antemão, desde o início da análise. Representante dos NATS disse que como a análise desde o início abrangeu toda a classe de medicamentos, inclusive crizotinibe, seria possível emitir recomendações não só de incorporação, mas também de desincorporação. Representante da SECTICS lembrou que não houve oportunidade de participação social sobre a desincorporação do crizotinibe e que, portanto, a proposta de se fazer um novo processo mais simplificado de desincorporação desse medicamento seria mais robusta do ponto de vista legal. Representante do CONASEMS concordou e questionou se poderia haver uma extensão do prazo processual para abarcar essa nova consulta pública sobre a exclusão do crizotinibe, ao invés de abrir novo processo. Representante da SAES sugeriu uma consulta pública de dez dias acelerada com retorno previsto para o próximo mês, de abril. Representante do CONASEMS complementou dizendo que uma justificativa para essa nova consulta pública seria a não previsibilidade da possibilidade de exclusão do crizotinibe na avaliação inicial. Representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) manifestou dúvidas quanto à hipótese de

exclusão do crizotinibe e como se concluíra a esse respeito. Complementou dizendo que a hipótese de incorporação de um procedimento que abarcasse todos os medicamentos de segunda e terceira gerações seria mais adequada. Técnica da Fiocruz lembrou o porquê da discussão sobre a exclusão do crizotinibe. Representante da SECTICS perguntou ao Comitê de Medicamentos se estariam todos de acordo em seguir com a incorporação do brigatinibe em primeira linha e com a emissão de uma proposta pela Conitec de avaliação da exclusão do crizotinibe. Seguiu dizendo que para a segunda linha de tratamento nenhuma tecnologia foi incorporada. Em seguida foi elaborado o registro de deliberação e finalizada a reunião.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª reunião ordinária da Conitec do dia 12/03/2025 recomendaram por unanimidade desfavoravelmente à incorporação de inibidores de tirosina quinase (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) para o tratamento de segunda linha de câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK.

13 de março de 2025

Apreciação inicial do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para pacientes com endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs).

Título do tema: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para pacientes com endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs).

Tecnologia: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)

Indicação: Mulheres com diagnóstico de endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs).

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação: Realizada por consultores técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e membros do Núcleo de avaliações de tecnologias em saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS-HAOC).

ATA: Durante a 138ª reunião de Medicamentos da Conitec realizada no dia 13 de março de 2025 a diretora do Comitê de Medicamentos, deu a fala para a representante do NATS-HAOC, que começou contextualizando o agravo da endometriose, com a dificuldade de identificação, logo apresentou os diversos tratamentos existentes.

A apresentação destacou a população -alvo dessa demanda. Foi destacado o uso dos progestágenos e a perda óssea na menopausa da mulher. O tratamento da endometriose pode ser cirúrgico ou medicamentoso, sendo utilizadas principalmente, alternativas hormonais, como os COCs, progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a). Para pacientes com contraindicação ou não adesão aos COCs, o acetado de medroxiprogesterona de depósito ou oral (DMPA/MPA). Entretanto, há preocupações com o uso prolongado de DMPA/MPA relacionadas ao risco de perda de densidade mineral óssea (DMO). Diretrizes clínicas recomendam o DIU-LNG para tratamento da endometriose quando não há intenção de concepção para evitar a DMO. Foi incluído apenas um ensaio clínico randomizado em que se compararam de forma direta as estratégias de tratamento com DIU-LNG (n=15) ou DMPA (n=15). Não houveram questões relacionadas às reações adversas preocupantes. O Escore de Dor médio foi significativamente reduzido em três meses após a inserção do DIU-LNG ($p<0,02$) ou início da injeção de DMPA ($p<0,002$). O efeito foi mantido em ambos os grupos durante todo o período do estudo, desde que a terapia continuasse, exceto em uma mulher em DMPA. A densitometria óssea mostrou uma pontuação T-DEXA média significativamente maior no grupo DIU-LNG em comparação com o grupo DMPA, sendo que duas pacientes no grupo DMPA desenvolveram perda óssea significativa. Sangramento vaginal irregular foi comum nos grupos DIU-LNG e DMPA; entretanto, a gravidade e a frequência foram maiores com MPA. O estudo reportou ainda que pacientes que receberam DIU-LNG apresentaram uma taxa significativamente maior de conclusão da terapia além de três anos (n=13) do que o grupo que recebeu DMPA (n=7) ($p<0,025$). A evidência foi classificada como baixa pelo risco de viés. Foi elaborada uma análise de custo-efetividade através de um modelo de Markov para o horizonte temporal de cinco anos, com ciclos semestrais para simular o impacto da adesão ao tratamento/descontinuação. Na ACU, a utilização do DIU-LNG na primeira linha de tratamento da endometriose gerou redução de custos da ordem de R\$ 212,45 e um incremento em AVAQ de 0,889, sendo a alternativa dominante quando comparado ao uso de DMPA na primeira linha de tratamento da endometriose em pacientes contraindicadas ao uso de COCs. A redução de custos e incremento de AVAQ foi resultante da menor descontinuação do tratamento e, consequentemente, da menor proporção de pacientes seguindo para a segunda linha de tratamento com os GnRH-a. Para análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação do DIU-LNG comparado ao cenário atual com DMPA/MPA gera impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 135,9 milhões num cenário que atinge 50% de market share, e de R\$ 271,8 milhões num cenário que atinge 90% de market share no quinto ano. A análise de sensibilidade demonstrou que quanto maior a proporção de pacientes em uso da forma oral, menor é o impacto orçamentário do DIU-LNG, podendo chegar num cenário de redução de custos. Após foi realizada a apresentação do monitoramento do horizonte tecnológico e foi identificada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico de mulheres com diagnóstico de endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COC): gestrinona, via implante subcutâneo, em fase 4 de pesquisa no Brasil, sem registro sanitário na Anvisa, EMA e FDA. Posteriormente foi Chamada Pública nº 45/2024 que esteve aberta durante o período de 07/06/2024 a 17/06/2024 e 24 pessoas se inscreveram. A representante foi definida por sorteio. A paciente relata ter

endometriose desde a adolescência, mas foi diagnosticada apenas quando começou a tentar engravidar. Teve uma pré-eclâmpsia na gravidez e por isso passou a ter a indicação do uso do DIU. Está no quarto DIU e referiu que se sente como não tivesse endometriose com um resultado muito positivo. A paciente referiu que no primeiro DIU que colocou ainda teve escapes durante uns três meses e depois nunca mais. A diretora da SECTICS perguntou ao grupo elaborador sobre as evidências serem apenas com um estudo. Segundo relato do grupo elaborador os grupos de especialistas destacaram como fator preocupante a perda mineral óssea e por isso ficaram restritas apenas a comparação direta. Os especialistas falaram na sequência fazendo uma revisão dos tratamentos para endometriose referindo que hoje vive-se uma era de derivados da progesterona. Ao ser questionado o especialista destaca que o DIU-LNG é melhor na questão da perda mineral óssea. Foi destacado que o PCDT é focado apenas para adultos. O representante do CONASS trouxe que apesar de apenas um Ensaio clínico a magnitude de efeito gerado em dados observacionais é suficiente para manter considerar um efeito favorável.

Recomendação preliminar: Aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) para tratamento da endometriose em mulheres adultas com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs). Considerou-se que apesar da evidência ser baseada em um ECR com 30 participantes, o tamanho ótimo da informação tenha sido atingido e que não haveria impacto importante na precisão das estimativas de efeito, apoiando-se também no já bastante consolidado conhecimento sobre os efeitos hormonais dos progestógenos sejam absorvidos por via oral ou parenteral. Considerou-se ainda que apesar do desfecho fraturas ósseas não ter sido explorado no estudo clínico avaliado, o desfecho densidade mineral óssea foi considerado importante pelos especialistas médicos presentes, que mencionaram a existência de advertências na bula da medroxiprogesterona de depósito, em vários países, sobre a necessidade de interrupção do tratamento nos casos de osteopenia. Ainda se considerou a dificuldade em se avaliar o desfecho finalístico fraturas ósseas dada a necessidade de interrupção do tratamento na vigência de osteopenia. Consideraram-se como aspectos favoráveis à incorporação da tecnologia, a maior adesão a estratégias terapêuticas de longo prazo que dispensam a necessidade de repetidas administrações diárias ou trimestrais, o efeito contraceptivo do DIU e a eficiência da tecnologia, considerada dominante em relação à estratégia com medroxiprogesterona de depósito.

Apreciação inicial do progestágenos orais para o tratamento de endometriose

Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial

Título do tema: Apreciação inicial do progestágenos orais para o tratamento de endometriose

Tecnologia: Progestágenos orais

Indicação: Mulheres com diagnóstico de endometriose

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram preliminarmente por unanimidade recomendar a incorporação do desogestrel e a não incorporação de acetato de noretisterona (10 mg), e por maioria simples a não incorporação de dienogeste para tratamento da endometriose. Para essa recomendação preliminar foram inicialmente discutidos os efeitos dos tratamentos com cada progestágeno identificado nos estudos (dienogeste, desogestrel e acetato de noretisterona) reconhecendo-se que não havia, em termos de eficácia e segurança comparativas, diferenças marcantes entre eles. Dessa forma a recomendação preliminar se baseou na custo-efetividade dos tratamentos em avaliação, entre os quais o composto por desogestrel foi considerado dominante e por isso recomendado positivamente de forma unânime. Apesar de ser considerado custo-efetivo, com uma RCEI de R\$ 11 mil/AVAQ, o tratamento com dienogeste ainda foi associado a um custo por AVAQ, o que poderia, do ponto de vista do custo de oportunidade, deslocar outros tratamentos mais custo-efetivos caso fosse incorporado. Assim, a maioria simples dos membros entendeu que, dada a existência de um tratamento dominante, dever-se-ia priorizá-lo. O tratamento com noretisterona 10 mg não foi considerado custo-efetivo, o que justificou a recomendação unânime desfavorável a incorporação.

Consulta Pública (CP) nº 67/2024: Disponibilizada no período de 07/10/2024 a 29/10/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 67/2024: Realizada por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP).

ATA: Durante a 138ª reunião de Medicamentos da Conitec realizada no dia 13 de março de 2025 a diretora do Comitê de Medicamentos, deu a fala para a representante do NATS-HAOC, que começou contextualizando o agravo da endometriose, com a dificuldade de identificação, logo apresentou os diversos tratamentos existentes. A apresentação também analisa evidências clínicas de 17 estudos observacionais e 8 ensaios clínicos randomizados que avaliam várias populações com e sem tratamento cirúrgico prévio para endometriose, pois o comitê considera o papel das progestinas orais no manejo dessa condição. Em quatro estudos foram incluídas exclusivamente pacientes sem tratamento cirúrgico prévio, ao passo que em dezesseis foram incluídas mulheres após o tratamento cirúrgico (usualmente, laparoscópico) com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento hormonal na recorrência dos focos de endometriose após o tratamento cirúrgico. Para o desfecho de recorrência, o tratamento com dienogeste foi mais eficaz que a intervenção com contraceptivos orais combinados (COCs). O tratamento com desogestrel foi mais eficaz quando comparado aos COCs, apresentando redução nos escores de

dor, incluindo dor pélvica, dismenorreia e dispareunia. Os tratamentos com dienogeste e noretisterona foram mais eficazes que COCs para dismenorreia. Quando comparado ao acetado de medroxiprogesterona (MPA), o dienogeste não apresentou diferença significativa para o desfecho de dor pélvica nos ECRs. Para os desfechos de qualidade de vida e segurança, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias avaliadas. Considerando o horizonte temporal de dois anos, o cenário em que se considera a incorporação do desogestrel foi o mais custo-efetivo, quando comparado ao cenário atual, sendo dominante, com redução de custos (- R\$ 80) e incremento de efetividade (0,0019 QALY). O cenário com dienogeste foi custo-efetivo considerando o limiar de disponibilidade a pagar de R\$ 40.000, com RCUI de R\$ 11.227. Já o cenário de incorporação da noretisterona não se mostrou custo-efetivo quando comparado ao cenário atual, com RCUI de R\$ 121.855. Pelo resultado das análises de sensibilidade determinísticas e probabilística, observa-se pouco impacto resultante da variação dos parâmetros incluídos. Para esta análise foi avaliada a incorporação dos progestágenos orais em um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda epidemiológica para a estimativa da população-alvo. Para mulheres diagnosticadas com endometriose, considerando um market share entre 5% e 25%, o impacto orçamentário total acumulado em cinco anos foi de R\$ 10,3 milhões para desogestrel, R\$ 146,2 milhões para o dienogeste e R\$ 309,3 milhões para a noretisterona 10 mg. Considerando apenas mulheres com endometriose com contraindicação ao uso de COCs, o impacto total acumulado foi de -R\$ 1,1 milhões para desogestrel, R\$ 732 mil para o dienogeste e R\$ 2,15 milhões para a noretisterona 10 mg. Os principais parâmetros que geraram incerteza na AIO foram o percentual de mulheres em uso de tratamento hormonal para a endometriose e os custos das tecnologias. Cenários alternativos da incorporação dos progestágenos também foram avaliados considerando market share mais agressivo (de 10% a 50%). Não foram encontradas recomendações sobre os progestágenos orais avaliados (dienogeste, didrogesteronona, desogestrel e acetato de noretisterona) para endometriose nas agências internacionais consultadas. Na sequência foi dada a fala para os depoimentos da Chamada Pública nº 01/2025 que esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e cinco pessoas se inscreveram. Após a única representante que manifestou interesse em participar da ação realizar todo o processo preparatório, ela não pôde participar da reunião da Conitec por conflitos de agenda. Não houve tempo hábil para consolidação de novas representações pela Secretaria-Executiva da Conitec. Assim, não houve participação. Tão logo a representante dos Núcleos de avaliações de tecnologias em saúde-NATS solicitou aos especialistas para narrar a jornada do paciente de endometriose. Assim o especialista contribui com respostas tomando por base sua extensa experiência, enfatizando a importância do tratamento hormonal mesmo pós-cirúrgica e observando uma mudança recente para o uso de progestinas isoladamente devido à sua eficácia e menores riscos cardiovasculares. Ele detalha as preferências de tratamento em sua prática, incluindo o uso de medicamentos e dispositivos específicos disponíveis para os pacientes através do sistema público de saúde, destacando o complexo e variado cenário clínico para o manejo da endometriose. Destaca-se que, enquanto cerca de 80% dos pacientes respondem bem a esses tratamentos, alguns podem experimentar sangramento irregular, necessitando de opções alternativas, como a dextrose, que são menos comumente usadas devido a uma maior incidência de efeitos

colaterais. Além disso, o atraso significativo no diagnóstico da endometriose, média de 8 a 12 anos, tem sérias implicações para a saúde da mulher, enfatizando a necessidade de intervenção oportuna. Destaca-se a importância de considerar essa condição precoce para mitigar o desconforto e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, juntamente com a necessidade de estratégias de manejo mais eficazes que possam abordar sintomas recorrentes e dor associados à endometriose. Ele apresenta a necessidade crítica de tratamento eficaz para a endometriose e o papel de medicamentos como progestinas orais e levonorgestrel no manejo da doença, observando que a endometriose não tratada pode levar a complicações graves que requerem cirurgias complexas. A representante da Secretaria de atenção especializada a saúde -SAES questiona sobre a jornada e trajetória até o diagnóstico, sendo enfatizado a importância do diagnóstico clínico com base em sintomas como menstruação irregular e dor, em vez de depender apenas de resultados de imagem. Ele ressalta que técnicas de imagem como ressonância magnética e ultrassom transvaginal são valiosas para confirmar a endometriose profunda, mas o julgamento clínico é fundamental para iniciar o tratamento. A representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS faz uma importante reflexão sobre a questão do atraso dos diagnósticos em ambientes de atenção primária e sugere que isso destaca uma maior necessidade de melhoria da educação médica em relação à endometriose. O diálogo também aborda os protocolos existentes no sistema de saúde brasileiro e a necessidade de discussões sobre potencialmente incluir novas ferramentas diagnósticas nas ofertas do sistema. Assim também o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS questiona sobre a relação de custos entre as tecnologias apresentadas. Outra especialista presente externa a preocupação com a demora no diagnóstico e o aumento de custos, sugerindo melhora na atenção primária e o foco nas pessoas jovens e adolescentes, complementando sobre o tratamento medicamentoso e a melhora na qualidade de vida, sugerindo que quanto maior o arsenal de tratamento, cirurgias seriam evitadas. Após o questionamento da representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS sobre a necessidade de novas perguntas, uma vez que não houveram, a mesma passou a fazer um breve resumo da demanda, enfatizando a importância de ter múltiplas opções de tratamento disponíveis, destacando a relação custo-efetividade de ambos os medicamentos, com o desogestrel considerado dominante devido aos seus menores custos a longo prazo. Logo a representante do CONASEMS sugere uma recomendação preliminar favorece a incorporação de ambos os medicamentos no sistema, ao mesmo tempo em que expressa preocupações sobre o manejo e o cálculo da demanda ao centralizar as compras, nesse sentido a discussão inclui a consideração de custos mais amplos do sistema e o impacto potencial nos resultados do tratamento para os pacientes, particularmente em termos de eficiência e implicações orçamentárias ao longo de um período de cinco anos. O representante do CONASS expressa sua opinião em termos de custo por QALY, sugerindo que apenas a opção mais custo-efetiva deveria ser aprovada. Ainda se destacam a necessidade de considerar várias opções de manejo para que os pacientes acomodem as respostas individuais aos medicamentos, defendendo uma recomendação preliminar favorável para incorporação, apesar dos desafios existentes na aquisição centralizada. Além disso, a discussão reconhece a complexidade do atendimento ao paciente em atenção primária e sugere

que uma gama mais ampla de opções de tratamento poderia melhorar a gestão da qualidade em todas as unidades de saúde. Vários membros de diferentes conselhos de saúde, incluindo CONASS, CNS, expressam seu apoio à incorporação de ambos os medicamentos, destacando a importância de considerar a contribuição pública durante o processo de consulta. O representante da SAES expressa cautela para com uma incorporação apenas de uma molécula, sendo seguido pelo representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e da Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS.

Apreciação inicial da ampliação de uso do implante subdérmico de etonogestrel para a contracepção de mulheres em idade fértil entre 18 e 49 anos

Título do tema: ampliação de uso do implante subdérmico de etonogestrel para a contracepção de mulheres em idade fértil entre 18 e 49 anos.

Tecnologia: implante subdérmico de etonogestrel

Indicação: mulheres em idade fértil entre 18 e 49 anos

Solicitação: Ampliação de uso.

Demandante: ORGANON FARMACÊUTICA LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada no dia 13 de março de 2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram, por maioria simples, recomendar preliminarmente a não ampliação de uso do implante subdérmico de etonogestrel para a contracepção de mulheres em idade fértil entre 18 e 49 anos.

Consulta Pública (CP) nº 64/2024: Disponibilizada no período de 07/10/2024 a 29/10/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 64/2024: Realizada por técnica da Coordenação de Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) e representante do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA).

ATA: O NATS inicia com a apresentação da análise de incorporação do implante subdérmico de etonogestrel como método contraceptivo para mulheres em idade reprodutiva, particularmente aquelas de 18 a 49 anos. Fez uma breve explanação sobre gravidez não planejada, falhas contraceptivas e de acesso. Posteriormente iniciou a apresentação dos dados de segurança juntamente com medidas de eficácia. Mais de 3.000 registros foram examinados, levando à inclusão de 11 estudos — 10 comparando o implante de etonogestrel com o dispositivo intrauterino de cobre (DIU) e um com DMPA. As descobertas sugerem que o implante de etonogestrel tem uma

chance menor de falha contraceptiva em comparação com o DIU de cobre, embora a evidência seja baseada em estudos de baixa qualidade. Além disso, nenhuma diferença significativa foi observada nas taxas de descontinuação nos primeiros 12 meses, mas uma descontinuação menor foi observada para etonogestrel em acompanhamentos mais longos. A aceitabilidade foi semelhante entre os dois métodos, com satisfação do usuário acima de 80%, enquanto eventos relacionados a sangramento e ganho de peso estavam entre os efeitos colaterais observados. No geral, as evidências careciam de robustez devido às limitações metodológicas, com a maioria dos estudos comparando o etonogestrel apenas a métodos de ação prolongada e nenhuma nova descoberta significativa foi identificada desde a última análise de incorporação do etonogestrel. Posteriormente outra representante do NATS apresentou o modelo de avaliação de custo-efetividade utilizado para anticoncepcionais encaminhado inicialmente pelo demandante, especificamente usando o modelo de Markov com um horizonte de tempo de três anos. Este modelo se alinha com uma apresentação anterior de 2021. Preocupações com relação ao horizonte de tempo levaram a uma solicitação de um novo modelo econômico com parâmetros atualizados e um horizonte temporal maior que três anos. Foi informado que o demandante enviou um novo modelo econômico com novos cálculos. O demandante atualizou a população para o ano de 2024, o horizonte temporal para 10 anos e problemas com dinâmica de custos do modelo anterior. O resultado mostrou que as outras tecnologias comparadoras eram dominadas exceto pelo DIU de cobre. A representante do NATS pontua que a análise proposta é complexa e está sujeita a diversas incertezas com potencial para comprometer a robustez do modelo proposto. Uma avaliação de impacto refletindo um cenário financeiro variando de 164 milhões a 481 milhões é compartilhada, mas lacunas na clareza metodológica sobre certas inserções de custos são observadas. Além disso, a necessidade de distinguir entre casos incidentes (novos usuários) e casos prevalentes (usuários existentes) de contracepção para modelagem precisa é enfatizada, particularmente no contexto da aplicação de várias tecnologias e seus respectivos custos. A ênfase na utilização de dados do IBGE para insights demográficos e a necessidade de cálculos precisos para reinserção de implantes também são abordadas. Posteriormente a representante do NATS apresenta os dados do impacto orçamentário realizado por eles, estimando um custo potencial variando de 228 a 400 milhões. Ela também destaca as limitações encontradas devido à dependência de dados epidemiológicos para mulheres que usam serviços públicos de saúde e as complexidades associadas à obtenção de informações precisas. Apresentou também um recálculo recente do impacto orçamentário feito pelo demandante que indica uma redução drástica para 20 milhões, embora a justificativa para esse ajuste permaneça obscura. A seção conclui observando evidências clínicas consistentes para a eficácia e segurança dos implantes de etonogestrel, abrindo caminho para discussões sobre as implicações econômicas da incorporação dessa tecnologia em serviços de saúde. Posteriormente é apresentada a perspectiva de paciente. A paciente, uma ginecologista, compartilhou sua experiência pessoal com o contraceptivo, explicando sua escolha de mudar de contraceptivos orais devido a dificuldades com o uso regular e suas preocupações sobre taxas de falha. Ela destacou os benefícios do implante, como eficácia a longo prazo, facilidade de inserção e custo-efetividade favorável, ao mesmo tempo em que observou efeitos colaterais mínimos. Compartilhou que sua experiência com

contraceptivo resultou em sangramento mínimo e uma redução significativa na dor menstrual ao longo de três anos de uso. Relatou que utilizou o implante por apenas 3 anos, disse que não teve evento adverso e que a população que se beneficiaria mais do implante seria a população mais jovem, pelo risco de esquecimento de tomar os medicamentos orais. Posteriormente iniciou-se uma apresentação da área técnica SAPS, que aborda os direitos sexuais e reprodutivos reconhecidos como direitos humanos, fazendo referência às principais conferências internacionais e à Constituição do Brasil. Isso inclui a lei de planejamento familiar atualizada, enfatizando o acesso a métodos contraceptivos modernos como parte dos direitos universais de saúde e a necessidade de diferentes métodos contraceptivos, ao mesmo tempo em que reconhece a variabilidade na eficácia, como a medida clássica de eficácia do Índice de Pearl. A discussão se concentra na eficácia e implicações de vários métodos contraceptivos, destacando que o DIU de cobre e o DIU hormonal são altamente eficazes, com baixas taxas de gravidez em comparação a outros métodos, como os contraceptivos orais. A importância dos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCs), como implantes e DIUs, é enfatizada, pois eles não apenas reduzem as gestações indesejadas, mas por consequência podem influenciar as taxas de mortalidade materna quando associadas a outras medidas assistenciais. Também aborda as consequências adversas das gestações indesejadas, principalmente entre adolescentes, vinculando-as a resultados negativos para a saúde e maiores probabilidades de problemas de saúde mental. A apresentação se concentra nos desafios enfrentados por meninas adolescentes, particularmente mulheres negras e pardas no Brasil, em relação ao acesso a métodos contraceptivos e os riscos associados. Ela destaca as taxas alarmantes de gravidez na adolescência e abortos inseguros que esses grupos enfrentam, exacerbados por desigualdades sociais e apoio educacional inadequado. A eficácia dos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCs) é ressaltada, com dados mostrando reduções significativas em gestações não intencionais. Além disso, critica políticas passadas que limitavam o acesso à contracepção para populações marginalizadas e descreve um compromisso da atual administração da saúde para expandir esses serviços de forma equitativa em todo o país. Há também uma ênfase na importância dos programas de saúde pública para mitigar as disparidades na saúde reprodutiva e garantir que todas as mulheres tenham acesso às opções contraceptivas necessárias. Apresenta dados da disponibilidade atual do implante que está disponível em 255 municípios cuja aquisição é realizada de forma independente. Ela destaca os esforços do governo desde o início de 2023 para capacitar profissionais de enfermagem, permitindo que eles insiram dispositivos intrauterinos, resultando em um aumento notável em tais procedimentos conduzidos por enfermeiros em comparação com médicos. As iniciativas incluem o desenvolvimento de um programa nacional de treinamento para enfermeiros, particularmente em regiões como o arquipélago do Marajó, e a atualização de manuais de saúde relacionados à saúde sexual e reprodutiva. A conversa enfatiza a importância de opções contraceptivas acessíveis para mulheres, especialmente populações mais jovens, e reconhece a eficácia e a relação custo-benefício dos DIUs de cobre, ao mesmo tempo em que aborda a necessidade de mais suporte e alternativas como implantes. O segmento também discute futuras colaborações destinadas a abordar questões relacionadas à violência doméstica e educação em saúde para adolescentes, enfatizando uma abordagem

abrangente aos direitos de saúde das mulheres. A discussão se concentra nas projeções orçamentárias e na potencial incorporação do implante contraceptivo no sistema de saúde para mulheres no Brasil. Três cenários orçamentários são apresentados: o primeiro com aumentos modestos resultando em aproximadamente 1,36 milhão de unidades cumulativas até 2031, o segundo com uma adição maior atingindo cerca de 2,45 milhões de unidades e um terceiro cenário otimista prevendo quase 3 milhões de unidades. A população beneficiada seria apenas 7% de mulheres menores que 30 anos. Ressalta que seria a população de maior adesão. Membro do comitê destaca esforços anteriores para incorporar o implante para subgrupos específicos desde 2021, juntamente com novas demandas do fabricante para estender sua disponibilidade a todas as mulheres adultas em idade reprodutiva, potencialmente impactando cerca de 40 milhões de indivíduos. A conversa também aborda preocupações quanto às implicações orçamentárias dessa ampla incorporação, com a área técnica recomendando uma abordagem mais direcionada para mulheres com menos de 30 anos e adolescentes, enfatizando a necessidade de avaliações completas de segurança e eficácia para esses grupos demográficos mais jovens antes que qualquer decisão possa ser tomada. Pontua que atualmente não é possível avaliar a tecnologia para adolescentes pois não tem indicação em bula para esta população. Preocupações são levantadas sobre as implicações das restrições de idade, particularmente quais alternativas existirão para as mulheres quando elas ultrapassarem a idade de 30 anos. Por fim, a discussão visa equilibrar considerações práticas sobre o orçamento enquanto se esforça para melhorar a acessibilidade e as opções contraceptivas dentro do país. A SAPS explica que gostaria que toda população fosse contemplada, mas devido a complicações orçamentárias uma proposta considerando adolescentes e mulheres com até 30 anos e pontuando que hoje há um único método contraceptivo reversível de longa duração. Membro do CONASEMS expressa preocupações em relação às restrições de idade, enfatizando a necessidade de acesso universal e lembrando controvérsias passadas em torno de limitações de idade semelhantes, indicando seus efeitos prejudiciais em certos grupos. Levantou preocupações sobre a dificuldade de lidar com o uso em mulheres na transição da faixa etária, no caso quando fizer 30 anos. SAPS acrescenta que o cenário ideal envolveria acesso para todas as mulheres em idade fértil, mas reconhece um foco alternativo em adolescentes e mulheres jovens devido às taxas preocupantes de gravidez na adolescência no Brasil, que têm implicações sociais e de saúde. A seção reflete um apelo por acesso mais amplo, ao mesmo tempo em que considera cuidadosamente os impactos dos critérios relacionados à idade na prestação de cuidados de saúde. Destaca baixa adesão do DIU em mulheres mais novas. Alguns municípios já começaram a incluir o implante em seus protocolos, especificamente para adolescentes, relatando uma redução significativa nas taxas de gravidez na adolescência após sua adoção. Representante do DAF de assistência farmacêutica, destaca preocupações sobre o impacto orçamentário, que estaria subestimado pois quando o acesso for aberto na atenção primária à saúde a população poderá ser muito maior. Enfatizando que os anticoncepcionais são de compra centralizada pelo Ministério da Saúde e atualmente possui um orçamento muito menor do que foi apresentado no impacto orçamentário. Também pontuou os desafios em atingir demografias específicas. Representante da Anvisa apresenta preocupações com relação ao uso para indicação diferente da bula,

particularmente em relação a eventos adversos e ausência de responsabilidade quanto a farmacovigilância de eventos adversos nesta população. A SAPS reforça o forte desejo de incorporar o implante para todas as mulheres em idade reprodutiva, incluindo adolescentes, especialmente aquelas que estão recentemente no pós-parto ou passaram por procedimentos obstétricos significativos. Estatísticas sobre as altas taxas de cesáreas e cirurgias entre meninas destacam a urgência e os desafios de saúde pública associados à saúde reprodutiva adolescente, apresentando argumentos para aumentar o acesso à contracepção. A estratégia envolve uma implementação gradual que inicialmente tem como alvo adolescentes pós-obstétricas, com projeções indicando que levaria até oito anos para atingir a capacidade total, dado o limite de fabricação de 600.000 implantes por ano dito pela empresa à SAPS. CONASEMS discute as complexidades da implementação de tecnologias de saúde como a avaliada no cenário diversificado de saúde do Brasil, destacando os desafios relacionados ao tamanho da população e às percepções culturais. Menciona que a maioria dos municípios tem menos de 30.000 habitantes, dificultando que as equipes de saúde gerenciem e cumpram as restrições relacionadas à idade para o uso de medicamentos, pois os relacionamentos pessoais dentro de pequenas comunidades podem complicar a aplicação. Além disso, crenças culturais e mal-entendidos em torno dos métodos de controle de natalidade representam barreiras significativas à aceitação, particularmente em contextos religiosos específicos. Enfatiza a necessidade de considerar as realidades locais ao implantar tecnologias de saúde e sugere que uma estratégia de preço mais acessível deve ser considerada pelo fabricante, dada a grande base potencial de usuários no país. Concluem recomendando desfavoravelmente a incorporação da tecnologia no sistema de saúde pública do Brasil até que avaliações adicionais possam esclarecer sua viabilidade. As observações dos membros sugerem que, apesar do desejo de fornecer opções contraceptivas adicionais, as implicações financeiras são significativas e complexas, especialmente considerando os orçamentos existentes para assistência farmacêutica. Os membros expressam suas opiniões, com alguns defendendo o acesso universal, apesar de notarem incertezas quanto aos impactos orçamentários e implementação prática dentro do sistema de saúde público. A maioria simples expressa um voto preliminar desfavorável sobre novas incorporações, embora permaneça aberto à reconsideração se a empresa puder apresentar melhores preços. A importância de abordar questões mais amplas de saúde das mulheres além da medicação também é destacada, com foco na necessidade de educação abrangente e serviços de suporte.

Apreciação das contribuições de consulta pública de ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Título do tema: Ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Tecnologia: Ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel.

Indicação: segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático.

Solicitação: Incorporação.

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 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ramucirumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou junção gastroesofágica (JGE) avançado ou metastático refratários à primeira linha de tratamento. Para essa recomendação, os membros apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a elevada razão de custo-utilidade incremental e a um alto impacto orçamentário para o SUS.

Consulta Pública (CP) nº 02/2025: Disponibilizada no período de 16/01/2025 a 04/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 02/2025: Realizada por uma técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e um colaborador da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

ATA: Inicialmente, a técnica do DGITS declarou que não tem conflitos de interesse com a matéria e lembrou a recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação no SUS. Na CP, foram recebidas 12 contribuições válidas, sendo 11 favoráveis à incorporação e uma contra. Os argumentos utilizados nas opiniões proferidas foram acesso (abarcando ampliação de opções de tratamento, custo alto e direito à saúde), eficácia e aumento de sobrevida. Apenas um participante afirmou ter experiência com a tecnologia em avaliação, mas não fez comentários sobre ela. Assim também, os dois participantes que alegaram experiência com outras tecnologias não as discriminaram nem fizeram comentários. Na parte técnica, apresentada pelo colaborador do HAOC, nenhuma contribuição foi recebida especificamente nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entretanto, outras três submeteram anexos. Uma destas foi submetida pela empresa detentora do registro da tecnologia avaliada, a Eli Lilly do Brasil LTDA, discordando da recomendação preliminar da Conitec. A empresa citou benefícios observados em estudos clínicos, recomendações em diretrizes clínicas e posicionamentos favoráveis das agências de ATS francesa e canadense. Outra contribuição foi enviada pelo Grupo de Farmacologia (GF)/Centro de Análise e Padronização de Medicamentos (CAPM), da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo

(SES/SP), que se manifestou concordante com o ICESP sobre sua posição consoante à da Conitec na recomendação de não incorporação do ramucirumabe. Assim também, a Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) reportou não recomendar a incorporação do ramucirumabe após ter aplicado seus critérios de priorização de medicamentos para incorporação no SUS e na saúde suplementar. Segundo a SBOC, o escore do protocolo em discussão é baixo, de acordo com a classificação ESMO de benefício clínico (ESMO – MCBS). Além disso, trata-se de um tratamento cuja necessidade clínica já é atendida pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do SUS. Por fim, a SBOC reafirmou que o medicamento demonstrou um valor acima do limiar de disposição a pagar até três vezes o de referência e grande impacto orçamentário. Nesse sentido, o HAOC concluiu que as contribuições de cunho técnico não trouxeram nova evidências que levassem a novas análises para esta proposta de incorporação. Ao final da apresentação, confirmou-se que a empresa detentora do registro do ramucirumabe não apresentou nenhuma proposta comercial, visando a uma oferta de preço mais baixo, durante a CP. Especialmente com base nessa ausência de nova proposta de preço e no posicionamento da SBOC, o Comitê de Medicamentos demonstrou que seu entendimento sobre o tema continuou desfavorável à incorporação do ramucirumabe. Não havendo questionamentos, o Comitê deliberou, por unanimidade, pela manutenção de sua recomendação inicial, ou seja, pela não incorporação do ramucirumabe no SUS.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ramucirumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou junção gastroesofágica avançado ou metastático refratários à primeira linha de tratamento. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 994/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha)

Título do tema: Trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha)

Tecnologia: Trastuzumabe

Indicação: Tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha);

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, ao SUS, do trastuzumabe para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha). Para esta recomendação foram considerados: os benefícios clínicos, incluindo ganho de sobrevida, e resultados favoráveis de razão de custo-efetividade incremental.

Consulta Pública (CP) nº 03/2025: Disponibilizada no período de 16/01/2025 a 04/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 03/2025: Realizada por técnicos da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e da Coordenação de Incorporação de Tecnologias (CITEC).

ATA: Houve a apresentação da análise qualitativa da CP, realizada pela técnica da CITEC. Foram recebidas oito contribuições, com a maioria se manifestando à favor da incorporação do medicamento. Os participantes destacaram o acesso equitativo que resultaria de tal incorporação, juntamente com testemunhos de melhores resultados clínicos, como sobrevivência prolongada e maior qualidade de vida. Também foram apontados o baixo impacto orçamentário e o resultado da avaliação econômica que mostrou a tecnologia como sendo custo-efetiva, com valor da razão de custo-efetividade de R\$ 60.000/QALY. Não havendo nenhuma contribuição na consulta pública que justificasse alterar a recomendação preliminar, todos os membros concordaram em mantê-la.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 13/03/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do trastuzumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente (1ª linha), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 995/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública de nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente

Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial

Título do tema: Nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

Tecnologia: Nivolumabe

Indicação: Tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente

Solicitação: Ampliação de uso

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do nivolumabe em associação à quimioterapia para tratamento de câncer de estômago ou da junção gastresofágica avançado ou metastático em primeira linha de tratamento em função da razão de custo-efetividade incremental desfavorável e da alta estimativa de impacto orçamentário.

Consulta Pública (CP) nº 06/2025: Disponibilizada no período de 16/01/2025 a 04/02/2025.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 03/2025: Realizada por técnicos da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e da Coordenação de Incorporação de Tecnologias (CITEC).

ATA: Houve a apresentação da análise qualitativa da CP, realizada pela técnica da CITEC. Foram recebidas 24 contribuições, com a maioria se manifestando à favor da incorporação do medicamento, destacando seus benefícios clínicos, como taxas de sobrevivência e qualidade de vida para pacientes com câncer gastroesofágico que atualmente não têm opções de tratamento eficazes. Foram levantadas preocupações sobre as alternativas terapêuticas limitadas disponíveis no SUS, baseando-se principalmente na quimioterapia convencional, para a qual observa-se pouca eficácia e alta toxicidade. O demandante Bristol Myers, propôs um desconto no preço e ajustes na duração do tratamento. O técnico apresentou as análises econômicas revisadas que ainda indicaram altos custos associados ao seu uso. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde destacou a contribuição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica onde reiterou a importância do medicamento e a magnitude de efeito reconhecida por meio da estratégia de pontuação, sistematizando as contribuições da sociedade. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde também valorizou a contribuição, mas mencionou que a pontuação não considera os aspectos econômicos atrelados ao medicamento. Apesar de o benefício clínico observado, o impacto econômico está acima dos parâmetros aceitáveis do SUS. Não sendo uma tecnologia com eficiência para o SUS, todos concordaram em manter a recomendação desfavorável à incorporação.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 13/03/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS de nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou de junção

esofagogástrica, avançado ou metastático, não tratados anteriormente. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 996/2025.

Apresentação das contribuições de consulta pública do Cloridrato de memantina (solução oral e comprimido dispersível) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) moderada e grave em pacientes com disfagia

Título do tema: Cloridrato de memantina em solução oral e comprimido orodispersível para o tratamento da Doença de Alzheimer moderada e grave em pacientes com disfagia

Tecnologia: Cloridrato de memantina em solução oral e comprimido orodispersível

Indicação: Tratamento da doença de Alzheimer (DA) moderada e grave em pacientes com disfagia (i.e., dificuldade de deglutição)

Solicitação: Incorporação

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

Recomendação preliminar da Conitec: No dia oito de novembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a não incorporação da memantina solução oral e comprimido orodispersível, devido ao custo superior das apresentações em avaliação, em comparação ao comprimido revestido, com consequente impacto orçamentário elevado. A Conitec irá oficializar as empresas detentoras de registro no Brasil para envio de propostas de preços.

Consulta Pública (CP) nº 51/2024: Disponibilizada no período de 12/07/2024 a 22/07/2024.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 51/2024: Realizada por Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

ATA: Os representantes do comitê presentes revisaram os resultados de consulta pública na qual as empresas detentoras de registro foram oficiadas para manifestação sobre custos. Foi realizada uma apresentação contextualizando e informando dados recebidos em consulta pública da demanda, além do demonstrativo de impacto orçamentário de várias formas de medicamentos, especificamente comprimidos orodispersíveis e soluções orais, uma vez que os comprimidos revestidos se encontram disponibilizados. Duas empresas responderam e três contribuições foram recebidas, uma não relacionada ao tema e, portanto, desconsiderada. As contribuições foram discordantes da recomendação preliminar da Conitec, as evidências científicas e

econômicas recebidas informaram sobre os benefícios clínicos da tecnologia, bem como a melhoria da adesão e impacto econômico a longo prazo. Considerando que os preços propostos foram superiores aos utilizados na Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO) preliminar, não foi realizada nova análise. Os dados indicaram que o impacto orçamentário acumulado projetado ao longo de cinco anos poderia chegar a 158 milhões de reais. Considerando somente a apresentação orodispersível, entre 320 mil e 5 milhões de reais. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS), destacou que os preços oferecidos para os medicamentos estavam acima do preço máximo estabelecido pelo governo e informou que duas empresas fabricam a apresentação solução e uma a orodispersível. O representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES), foi contemplado em seus questionamentos relacionados aos aspectos econômicos e mencionou uma proposta de garantia de preço por 90 dias, argumentando que isso não seria suficiente para a compra governamental. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) destacou que apesar das propostas de preços iniciais sejam desfavoráveis, há esperança de que os preços diminuam durante o processo de licitação devido à concorrência entre os fornecedores, acrescentando os desafios enfrentados pelas empresas não estarem familiarizadas com o processo da Conitec para a incorporação de novos medicamentos. A representante da SECTICS, reforçou que não há população desassistida na demanda, sintetizou os dados e concluiu que embora existam opiniões favoráveis sobre a incorporação de novas tecnologias para melhor adesão ao tratamento, as contribuições clínicas e econômicas careceram de evidências adicionais para modificar avaliações anteriores. Uma especialista geriatra, convidada por meio do CNS, falou sobre o impacto real na vida das famílias que dependem dos medicamentos disponíveis através do Sistema Único de Saúde (SUS) e sublinhou a urgência para o fornecimento de tratamentos acessíveis como a memantina para pacientes com demência avançada, particularmente aqueles com disfagia, cujos tratamentos atuais, apresentam desafios de administração, e reiterou a importância da abordagem das questões de preços. A representante da SECTICS, encaminhou as discussões para deliberação. O representante da SAES, destacou dados estatísticos sobre a prevalência de disfagia em pacientes com demência, particularmente em relação aos critérios de avaliação subjetiva, reforçando que há uma discrepância nas taxas relatadas de disfagia entre os pacientes, considerando o estabelecimento de critérios mais claros e objetivos e suas implicações financeiras antecipadas para o atendimento das necessidades de tratamento das considerações orçamentárias futuras. A representante da SECTICS, em continuidade ao processo de deliberação, apresentou que as perspectivas econômicas carecem de evidências adicionais para modificar avaliação anterior desfavorável, devido à falta de vantagem econômica demonstrada, apesar de reconhecer as dificuldades associadas aos comprimidos existentes. A representante do CNS apresentou voto favorável, ainda que compreenda a conjuntura discutida. Em última análise, o comitê em plenário, por maioria simples foi desfavorável a incorporação.

Recomendação: Os membros do Plenário presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 13 de março de 2025, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação no SUS do Cloridrato de

memantina em solução oral e comprimido orodispersível para o tratamento da Doença de Alzheimer moderada e grave em pacientes com disfagia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 993/2025.

14 de março de 2025

Apreciação inicial do dapagliflozina para terapia adicional para tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.

Título do tema: Dapagliflozina para terapia adicional para tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão

Tecnologia: Dapagliflozina

Indicação: Terapia adicional para tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Apresentação do tema: Realizada por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias de Saúde da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto.

ATA: O colaborador do NATS - HCPA iniciou a apresentação contextualizando a demanda e caracterizando a doença hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) como uma doença ultrarara e progressiva. Apresentou dados sobre a sua epidemiologia, prevalência, diagnóstico e tratamento disponíveis atualmente que se limitam aos sais de fósforo e vitamina D. O Nats inicia a apresentação da análise crítica da dapagliflozina como terapia adicional para adultos com insuficiência cardíaca, especificamente aqueles com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada acima de 40% que já estão recebendo tratamento padrão. A apresentação liderada pelo Nats discute as evidências do demandante sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Eles fornecem um histórico sobre a insuficiência cardíaca como uma condição complexa e destacam o fardo significativo que ela representa no Brasil, incluindo o número estimado de pacientes, taxas de hospitalização e estatísticas de mortalidade. A discussão gira em torno dos regimes de tratamento para pacientes que sofrem de insuficiência

cardíaca, com foco especial naqueles com fração de ejeção levemente reduzida em comparação àqueles com fração de ejeção preservada. A apresentação destaca um gráfico ilustrando que pacientes com fração de ejeção levemente reduzida geralmente requerem mais medicamentos do que aqueles com fração preservada. O sistema de classificação usado para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca, a classificação NYHA, é elucidado, detalhando os sintomas associados a classificações variadas. A discussão também se aprofunda na intervenção envolvendo dapagliflozina como uma terapia complementar ao tratamento padrão, que inclui diuréticos e outros medicamentos para comorbidades. Uma análise crítica de ensaios clínicos avaliando a eficácia e a segurança da dapagliflozina revela que todos os estudos em revisão tinham baixo risco de viés e que apenas três estudos relevantes foram incluídos para consideração final, que avaliaram o impacto do medicamento nos resultados cardiovasculares e na qualidade de vida de pacientes em diferentes níveis de gravidade da insuficiência cardíaca. A discussão se concentra na avaliação da dapagliflozina em comparação ao placebo entre pacientes com insuficiência cardíaca, destacando particularmente seu impacto em resultados clínicos como sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida. Vários estudos são revisados, com o primeiro (estudo Deliver) demonstrando reduções significativas na mortalidade e hospitalizações para aqueles tratados com dapagliflozina. O segundo estudo (Preserved HF) mostrou melhorias na capacidade de caminhar e alívio dos sintomas, juntamente com uma perda de peso modesta, mas significativa, atribuída ao aumento da excreção de glicose. Além disso, os resultados indicam taxas semelhantes de reações adversas nos grupos dapagliflozina e placebo, sugerindo a segurança do medicamento. No terceiro estudo, a ênfase é colocada nas melhorias da qualidade de vida e nos efeitos benéficos na função renal. No geral, as evidências avaliadas usando o sistema GRADE foram amplamente classificadas como de alta qualidade, particularmente para hospitalizações e pontuações de qualidade de vida, embora as taxas de mortalidade tenham tido menor confiança devido à variabilidade nos resultados. Posteriormente o Nats apresenta a análise crítica da avaliação econômica conduzida usando uma análise de custo-utilidade, por meio da qual a incorporação de dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca demonstrou uma relação custo-efetividade incremental favorável de R\$ 20.493,13 por QALY. Após a apresentação da avaliação econômica o representante do Nats apresenta suas considerações sobre a análise de impacto orçamentário. Pontuou que o Nats refez a análise de impacto orçamentário pois o Nats utilizou como base o modelo de Markov, mas manteve todos os parâmetros do demandante. O tratamento com dapagliflozina é avaliado quanto às suas implicações financeiras em vários cenários — base, conservador e agressivo — projetando custos variando de 83 a 214 milhões para os anos de 2025 a 2029. Por fim o Nats faz a apresentação das considerações finais sobre a demanda. Informam que agências internacionais, incluindo as recomendações do Reino Unido em 2023 para dapagliflozina como um tratamento eficaz para insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. Após a apresentação do Nats é apresentado o MHT com várias tecnologias em consideração por agências reguladoras, incluindo estudos em andamento e o status de outros medicamentos relacionados. Incisou-se posteriormente a perspectiva do paciente. O convidado discute a jornada de saúde de seu pai, detalhando seu diagnóstico de câncer de estômago em 2023, a cirurgia

subsequente e o início da quimioterapia. Após concluir a quimioterapia no início de 2024, foi descoberto que ele tinha uma anomalia cardíaca, o que levou à consulta com um cardiologista. O cardiologista recomendou o uso da dapagliflozina, que melhorou significativamente a fadiga, a aptidão física e o bem-estar geral de seu pai. Foi questionado ao paciente por onde ela conseguia ter acesso ao medicamento e foi informado que era pela farmácia popular. A especialista convidada faz uma discussão sobre as implicações dos tratamentos para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, destacando a falta de terapias eficazes que impactam a mortalidade geral. Enfatiza que, embora os dados de mortalidade permaneçam fracos, há evidências significativas demonstrando que os medicamentos, particularmente a dapagliflozina, podem reduzir as hospitalizações e melhorar o estado funcional do paciente. Observa que os pacientes com ICFEp frequentemente sofrem de condições comórbidas que levam a visitas frequentes ao hospital e que essas hospitalizações podem afetar negativamente a qualidade de vida e aumentar o risco de mortalidade. O foco da conversa se inclina para a importância de gerenciar as comorbidades e encontrar tratamentos que limitem as admissões hospitalares para melhorar os resultados do paciente. Discute o impacto do medicamento usado para diabetes e insuficiência cardíaca em pacientes, observando seus benefícios clínicos, como melhora da falta de ar e capacidade funcional. Expressa satisfação com a recente inclusão da dapagliflozina no programa de farmácia popular do Brasil para pacientes com cardiopatia. É questionado à especialista qual idade geralmente inicia-se o tratamento de pacientes com essa condição clínica. A especialista enfatiza que adultos mais velhos, geralmente acima de 65 anos de idade, são o principal grupo demográfico afetado pela insuficiência cardíaca, frequentemente apresentando múltiplas comorbidades que complicam o tratamento. O diálogo também aborda discrepâncias nos resultados do estudo em relação à melhora funcional, com questões levantadas sobre os fatores que podem explicar as diferenças nos resultados entre os estudos. É questionado ao Nats se consideraram no impacto financeiro a incorporação da dapagliflozina para pacientes com comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, que já são beneficiários deste medicamento no Sistema Único de Saúde do Brasil. O Nats destaca faz referência a estudos específicos comparando dapagliflozina com placebo, observando que, embora alguns pacientes tenham mostrado melhora na distância percorrida após o tratamento, essas mudanças não foram estatisticamente significativas. Nats destaca que exclusões específicas foram feitas para pacientes que já estavam recebendo dapagliflozina, e houve um foco na precisão do modelo de Markov usado para análise de impacto orçamentário. A conversa conclui com esclarecimentos sobre dados sobre a intersecção de diabetes e doença renal crônica entre a população-alvo. Os participantes discutem o impacto dos medicamentos prescritos disponíveis na "farmácia popular" e sua acessibilidade para pacientes com mais e menos de 65 anos. Preocupações são levantadas sobre as implicações orçamentárias do uso de medicamentos, especialmente considerando que os médicos normalmente não diferenciam os pacientes com base na idade ao prescrever. Vários membros expressam incerteza sobre como contabilizar o número de pacientes com menos de 65 anos que teriam acesso a esses medicamentos e destacam as discrepâncias entre as avaliações teóricas do orçamento e os comportamentos reais dos pacientes na busca por medicamentos. A discussão também aborda o papel da publicidade governamental em informar os pacientes

sobre suas opções na "farmácia popular". O Comitê considera o impacto orçamentário da incorporação desse tratamento ao sistema público de saúde (SUS), estimando custos que podem variar de 15 a 25 milhões de reais no primeiro ano, embora alguns acreditem que essa estimativa pode ser exagerada, pois muitos pacientes podem já estar usando o medicamento por meio de outros programas. A conversa destaca as preocupações dos profissionais de saúde sobre a praticidade e a necessidade do medicamento, levando, em última análise, a uma proposta para sua incorporação ao sistema. Os representantes discutem preocupações sobre a incorporação de um medicamento, com alguns acreditando que seu impacto no orçamento pode ser superestimado, embora reconheçam a complexidade de analisar a população-alvo. No geral, parece haver um consenso sobre a necessidade de incorporação formal do medicamento para mitigar os riscos associados a alternativas não regulamentadas sendo usadas por pacientes. Eles reconhecem que, embora certos medicamentos, como a dapagliflozina, tenham mostrado resultados positivos, o acesso a esses tratamentos continua restrito devido a questões de financiamento e logística. A conversa aborda o papel do programa Farmácia Popular em facilitar o acesso a medicamentos, enfatizando que ele é distinto, mas relacionado ao SUS. Os palestrantes concordam sobre a necessidade de uma discussão mais ampla sobre a realocação de recursos e o enfrentamento dos desafios financeiros enfrentados pelo sistema de saúde, reconhecendo que um melhor acesso é essencial para o atendimento ao paciente, apesar das complexidades das atuais estruturas de financiamento. Um membro levanta preocupações de que o impacto orçamentário projetado pode estar exagerado, sugerindo que os custos reais podem ser significativos, mas, em última análise, positivos, pois expandiriam o acesso à assistência médica. Outro colaborador, enfatiza os atrasos na disponibilidade de medicamentos para os pacientes e enfatiza a necessidade de melhor compartilhamento de dados entre os níveis de atendimento para criar relatórios mais precisos. Embora haja apoio geral à incorporação do medicamento, há também um apelo para fortalecer a rede de assistência médica e abordar os desafios logísticos para garantir o acesso oportuno a novos tratamentos. No geral, o diálogo destaca as complexidades envolvidas no equilíbrio entre as restrições orçamentárias e a necessidade urgente de melhor acesso à assistência médica. Os palestrantes expressam apoio à incorporação devido ao seu potencial para acesso e distribuição mais rápidos por meio de redes existentes. Há um diálogo sobre como gerenciar o acesso a medicamentos e como incorporá-los ao SUS pode levar à migração de pacientes da Farmácia Popular para o SUS, aumentando seu acesso ao tratamento de doenças crônicas. A eficácia do SUS em áreas urbanas e periféricas é reconhecida, sugerindo que os pacientes podem se beneficiar dos planos de assistência estruturados e terapêuticos fornecidos pelo SUS em relação à Farmácia Popular. Além disso, as diferenças nas estruturas de preços e orçamento entre o SUS e a Farmácia Popular são observadas, indicando que suas estruturas operacionais são distintas. No geral, a conversa enfatiza as vantagens de integrar o acesso a medicamentos na estrutura do SUS.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada no dia 14 de março de 2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram,

por unanimidade, recomendar preliminarmente a incorporação da dapagliflozina para terapia adicional para tratamento de adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão.

Apreciação inicial da tafenoquina 50 mg para o tratamento de casos de malária por Plasmodium vivax na população infantil.

Título do tema: Tafenoquina 50 mg para o tratamento de casos de malária por Plasmodium vivax na população infantil.

Tecnologia: Tafenoquina 50 mg

Indicação: Tratamento de casos de malária por Plasmodium vivax na população infantil.

Solicitação: Ampliação de uso.

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

Apresentação do tema: Técnico da SVSA/MS.

ATA: A apresentação foi iniciada com a apresentação do técnico do DGTIS, declarando que não tinha nenhum conflito de interesse com a matéria, fez uma breve introdução da doença e mostrou que a prevalência no Brasil é de 30 para cada 100.000 indivíduos e que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da doença de crohn (DC) é de 2017 e que os pacientes que não respondem, são intolerantes ou contraindicados aos anti-TNFs tem no momento o ustekinumabe como opção de tratamento e que o vedolizumabe poderia ser uma outra opção terapêutica. Tecnologia que já foi analisada por esta comissão para a primeira linha de tratamento. Em relação as evidências, mostrou uma revisão sistemática em rede (do inglês network meta analysis -NMA) que contemplava o cenário PICO em discussão, que continha 2 ensaios clínicos randomizados (ECR) do vedolizumabe versus placebo e 1 ECR do ustekinumabe versus placebo. A deliberação inicial da tafenoquina 50 mg para tratamento de pacientes pediátricos (até 16 anos) com malária por P. vivax. Foi apresentada síntese de evidência favorável nos quesitos recaída/recidiva. O apresentador argumentou que a tafenoquina é custo-efetiva se comparada a primaquina. O impacto orçamentário incremental apresentado foi de aproximadamente R\$ 8,5 milhões de reais em 5 anos. Adicionalmente foi argumentado que a tafenoquina, por ser um tratamento com dose única, facilitaria a adesão ao tratamento. A deliberação se iniciou com uma breve introdução da presidência do Plenário que apontou que em 2023 a tafenoquina havia sido aprovada para a população adulta e que não havia sido avaliada

para a faixa etária pretendida na demanda presente, pois não havia registro na ANVISA para esta faixa etária infantil. Os comentários dos membros giraram em torno dos benefícios observados pelos gestores locais com a incorporação da tafenoquina para adultos em 2023, dos desafios logísticos da necessidade do teste diagnóstico para G6PD, devido ao risco de hemólise. Foi trazida a importância da tafenoquina não somente para a população geral, mas em especial para comunidades geograficamente menos acessíveis, como é o caso dos Ianomami e outros grupos indígenas no Brasil. Frisou-se a necessidade de treinamento e acompanhamento rigorosos por parte da Vigilância Epidemiológica para indicação da tafenoquina condicionada à confirmação diagnóstico negativo para deficiência de G6PD. Ressaltou-se que os serviços de saúde estão bem-preparados e treinados para enfrentar os desafios da ampliação para a faixa pediátrica, que pode ser observada com a experiência do uso da tafenoquina para adultos desde 2023, para que não se incorra em erros de indicação do tratamento. Foi trazido também questionamento sobre o custo do teste rápido de G6PD, a fim de diminuir o impacto econômico da incorporação. Ressaltou-se que algumas iniciativas como o teste do pezinho para diagnóstico neonatal de deficiência de G6PD estão sendo avaliadas. Houve questionamento sobre a acurácia do teste rápido para G6PD. Orientou-se que se acrescentasse no relatório atual dados sobre acurácia. Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da tafenoquina 50 mg para tratamento de pacientes pediátricos com malária por *Plasmodium vivax* no SUS. Para essa recomendação o comitê considerou a recente aprovação na ANVISA para a faixa etária pretendida, a experiência bem-sucedida com a tafenoquina incorporada em 2023 para pacientes adultos, as evidências clínicas que mostram o potencial de cura radical, sua custo-efetividade.

Recomendação: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada no dia 14 de março de 2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram, por unanimidade, recomendar preliminarmente a incorporação da da tafenoquina 50 mg para o tratamento de casos de malária por *Plasmodium vivax* na população infantil.

Apreciação inicial da vacina pneumocócica conjugada 15-valente para a imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doenças pneumocócicas

Título do tema: Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente para imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica.

Tecnologia: Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente (Vaxneuvance®)

Indicação: Imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Merck Sharp & Dohme (MSD).

Apresentação do tema: Realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)

ATA: Inicialmente foi apresentado o contexto clínico das doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, incluindo especificidade de sorotipos do agente etiológico e como eles impactam as tecnologias em desenvolvimento para sua contenção. Foi apresentado a epidemiologia global e brasileira e em seguida, o que há disponível no Brasil para a prevenção de doença pneumocócica e quais são as condições de risco avaliadas no estudo. Uma vez apresentado as doenças e sorotipos, foi apresentado a tecnologia, com valor unitário de R\$ 76,46 proposto pelo demandante. Quanto às evidências clínicas, o NATS também considerou adequado a pergunta PICO, alterando apenas os desfechos. Explicou o processo de seleção, em que destacou que não houve diferenças entre os resultados apresentados pelo demandante e pelo NATS e foi explicado que os desfechos dos estudos apresentando havia semelhanças quando comparados com a vacina vigente do SUS, incluindo aqueles de segurança. O risco de viés foi considerado baixo em todos os domínios. O próximo tópico abordado foi a avaliação econômica, destacando que o valor proposto é R\$ 0,01 mais barato do que o praticado na vacina presente no SUS e que as premissas dos estudos para tal avaliação eram adequadas. Foi observado uma economia de R\$ 120,914 do esquema proposto (vacina pneumocócica conjugada 15-valente + vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente quando comparado com o esquema vigente (vacina pneumocócica conjugada 13-valente + vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente), com relação de custo-efetividade incremental dominante, com economia de custo considerando caso evitado, hospitalização evitada e morte evitada. As análises de sensibilidade não apontaram alteração do efeito observado em relação ao cenário base. Em seguida, foi apresentado o impacto orçamentário, mostrando que com a proposta de substituição total da tecnologia haveria economia após 5 anos de R\$ 35,265. Por fim, foram apresentadas experiências internacionais, em que há recomendação da agência britânica, canadense, do Comitê Consultivo sobre Práticas de imunização (ACIP) do Centers for disease Control and Prevention (CDC) e do Food and Drug Administration (FDA). Como considerações finais, foi destacado que havia similaridade em comparação com a VPC13 para desfechos substitutos, sem evidência científica para desfecho os clinicamente relevantes, perfil de segurança similar, qualidade geral da evidência alta, economia com a substituição integral da VPC13 pela VCP15. A próxima sessão foi a apresentação do monitoramento do horizonte tecnológico, em que foram identificadas duas vacinas potenciais: 1- vacina pneumocócica conjugada 20-valente (com estudos de fase 4 e aprovada na ANVISA) e vacina pneumocócica 21-valente (com estudos de fase 3, com registro na FDA e na European Medicines Agency - EMA). Em seguida, foi apresentado a sessão de perspectiva do paciente, cuja chamada pública foi a 8/2025, disponível entre os dias 10

e 20 de janeiro de 2025. A participante contextualizou sobre sua filha, que é alérgica e asmática, com necessidade de hospitalização. A orientação médica foi de aplicação da vacina na rede particular, pois era a disponível para a idade e no centro de saúde. Posteriormente, vacinou também com a VPC-15 que o valor era semelhante, e ainda reforçou que não houve efeitos adversos. Relata que houve melhora da qualidade de vida da criança, quando comparou com outras da mesma faixa etária. A próxima etapa foi a especialista convidada, que evidenciou que é favorável à incorporação da tecnologia proposta. Também esclareceu que é importante para o Programa Nacional de Imunização que as duas tecnologias fossem disponibilizadas, sem substituição total. O plenário deliberou de forma unânime a recomendação da incorporação da tecnologia.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 138ª Reunião Ordinária, realizada no dia 14 de março de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de vacina pneumocócica 15-valente para a imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 anos de idade contra doenças pneumocócicas.

Apreciação das contribuições de consulta pública do vedolizumabe para tratamento da doença de Crohn moderada a grave.

Título do tema: Vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

Tecnologia: Vedolizumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

Demandante: Takeda

Apresentação do tema: Realizada por colaboradores do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

ATA: A pauta iniciou com a apresentação do representante da empresa demandante, Takeda, que apresentou os benefícios do vedolizumabe para os pacientes com doença de Crohn e o potencial ganho econômico ao SUS e foram pautando as questões trazidas no relatório preliminar. Acompanhado de uma médica, representante da empresa, falou sobre os diferentes mecanismos de ação dado a doença ter um caráter crônico de evolução e incurável e que ao longo da vida eles vão falhar aos tratamentos e vão precisar de novas opções terapêuticas. As

evidências foram focadas na metanálise de Singh, publicada em 2021, que demonstrou não inferioridade entre o ustekinumabe vs o vedolizumabe e que haverá necessidade de otimização da dose para os pacientes que perderam resposta ao longo do tempo. Otimização consiste, ou no aumento da dose ou na diminuição do intervalo entre as administrações e ela é possível ser realizada com todos os medicamentos utilizados para tratamento das doenças inflamatórias. Um percentual de pacientes se recupera. A resposta, evitando assim a troca desse medicamento de forma precoce, mantendo esse paciente na mesma linha terapêutica por um tempo um pouquinho maior e preservando as opções terapêuticas futuras para esses pacientes. Para as análises econômicas, a empresa apresentou ajustes no modelo de custo minimização e apresentou nova análise de custo-efetividade, usando uma abordagem bastante parecida com anteriormente avaliado pela Conitec com o modelo híbrido, que inicia com uma árvore de decisão para modelar a fase de indução do tratamento e segue então para o modelo de Markov para modelar a fase de manutenção do tratamento. Os resultados da análise de custo-minimização mostram que o vedolizumabe foi mais econômico que o ustekinumabe. Na análise no caso base, os resultados mostraram uma economia do vedolizumabe de R\$ 16.619 por QALY. Os resultados mostraram pequena diferença de efetividade e as análises de sensibilidade, o único parâmetro que alterou os resultados do caso base foi a probabilidade de manutenção da remissão clínica. Na análise do impacto orçamentário, no primeiro ano que temos dose de indução, seguida de manutenção, teria um custo anual de um pouco mais do que R\$ 31000, no segundo ano em diante estes custos se invertem e há um custo anual de R\$ 37600, uma economia de aproximadamente R\$ 8000 por paciente em 2 anos. A empresa acatou as sugestões do parecerista em que, de 10 a 50% desses pacientes seriam compartilhados entre as 2 tecnologias e foi usado 3 cenários de compartilhamento, um cenário conservador, um moderado e um agressivo. A economia no cenário conservador foi de R\$ 44.000.000 de reais, no cenário moderado foi de R\$ 47.000.000 de reais e no cenário agressivo de R\$ 64.000.000 de reais. Além disso também haveria economia ao sistema em relação ao quantitativo que já adquirido pelo Ministério da saúde na indicação de Retocolite. Isso porque, ao nosso preço atual, negociado com o Ministério. Após a apresentação do demandante foi aberto ao comitê para perguntas. A diretora iniciou questionando se houve as modificações solicitadas no modelo e o representante da empresa afirmou que sim, e que foi encaminhado para o parecerista. Além disso, foi direcionada a médica da empresa sobre o vedolizumabe ser mais seletivo para o sistema digestivo. A médica fez uma breve explicação sobre o mecanismo de ação, mostrando que o vedolizumabe seria sim mais seletivo e por isso mais seguro, principalmente quando comparado aos anti-TNFs. O parecerista também questionou, o porquê do uso de duas semanas no modelo apresentado e não outro período. Foi respondido que duas semanas era um denominador comum para ambas as tecnologias e assim foi a forma de ajustar os dados de ambas as tecnologias. Representante do NATS questionou se havia evidência adicional as comparações indiretas apresentadas no dossiê inicial. A empresa respondeu que não, que do momento da solicitação da incorporação até o momento não surgiu nenhuma evidência nova e eram as mesmas já apresentadas. Encerrada as questões, a empresa demandante foi liberada e a apresentação do parecerista foi solicitada. O parecerista iniciou mostrando a decisão inicial, que recomendava a não incorporação,

pontuando que o demandante deveria apresentar um novo modelo de custo-efetividade dado a incerteza da magnitude do efeito e modificar os pressupostos utilizados na análise de impacto orçamentário. Foram apresentados os dados da consulta pública, com 1.208 contribuições, sendo a maioria a favor da incorporação do vedolizumabe ao SUS, e as contribuições foram resumidas em contribuições de que a tecnologia era eficaz e segura, era mais econômica, aumentava o acesso e melhoraria a equidade sendo mais uma alternativa de tratamentos, e leu algumas descrições sobre isso. Entre os pontos positivos, se destaca a facilidade posológica e entre os pontos negativos os efeitos adversos e o custo do medicamento. Em relação as contribuições técnico-científicas, houve diversos anexos, 4 de contribuições profissionais, 4 de organizações da sociedade civil, e 19 artigos, sendo que só 4 foram incluídas. Todas as contribuições de entidades profissionais e de secretarias endossavam que o vedolizumabe era eficaz e seguro e a secretaria de saúde de São Paulo enviou dados de que 81 pacientes estavam sob o uso de ustequinumabe e a maioria adquirida por via judicial. Dos 19 artigos, 16 artigos não se tratava do cenário do pico. Os 4 estudos observacionais incluídos como evidência adicional, todos eram retrospectivos, que continham nas análises a comparação do vedolizumabe versus o ustequinumabe. Um estudo mostrou superioridade do vedolizumabe, um estudo mostrou superioridade do ustequinumabe e dois estudos mostraram que não havia diferença entre as duas tecnologias. Esses resultados reforçam o que já foi demonstrado na revisão sistemática, de ensaios clínicos randomizados de comparação indireta. Além destas contribuições a empresa encaminhou as respostas dos pontos críticos que o parecerista apontou no documento inicial. Em relação a tecnologia, foi descrito como era o protocolo de otimização de dose e foi encaminhado uma revisão sistemática das probabilidades de se necessitar desta otimização de dose de ambas as tecnologias, para assim ajustar os modelos de custo-minimização, custo-utilidade e do impacto orçamentário. Os resultados da análise de custo-minimização mostraram que haveria uma economia de R\$ 8.000 por paciente a cada 2 anos com o uso do vedolizumabe. Na sequência foi apresentado o modelo de custo-utilidade que mostrou que a maior parte das simulações mostravam que o vedolizumabe era mais econômico com RCEI negativo a favor do vedolizumabe, indicando que o único ponto mais crítico da modelagem foi o utility usado de estudos multicêntricos realizado no Reino Unido. Na análise de impacto orçamentário, os diversos cenários simulados mostraram que haveria um incremento no custo no primeiro ano da incorporação, dado a fase de indução do ustequinumabe ser feita com a tecnologia sem custo, mas que ao longo dos 5 anos, todos os cenários mostram que haveria economia para o SUS. Ao fim da apresentação foi aberto ao comitê para perguntas ao parecerista e a médica especialista convidada pelo comitê. A primeira questão foi feita pela representante do NATS para a especialista, de onde o vedolizumabe seria mais útil, na primeira linha substituindo os anti-TNFs ou na segunda linha de tratamento. A médica especialista disse que a doença era complexa e que na prática, todas as alternativas eram bem-vindas pois muitos pacientes que não respondem aos anti-TNFs precisam de alternativas, mas que pensando de forma pragmática, seria na falha ou contraindicação dos anti-TNFs e contextualizou dizendo que era necessário que o ustequinumabe também ficasse disponível para o tratamento o quanto antes, e que o PCDT estava muito desatualizado. Foi questionada a médica, como estava o acesso aos centros de infusão, já que o vedolizumabe necessitaria destes

centros. A médica especialista respondeu que os centros eram gargalos e que muitos pacientes estavam com o medicamento em casa, na geladeira, e alguns na falta de energia sendo perdidos. A diretora complementou que estas questões estão sendo trabalhadas no momento, e que em breve veremos uma nova organização e mais acesso aos centros de infusão. Também aproveitou e questionou o que a médica achava sobre o vedolizumabe ser mais seletivo para o sistema digestório. A médica respondeu que o médico precisa poder prescrever os dois, pois a doença tem múltiplas apresentações e em cada caso haveria uma melhor indicação sim, pois o primeiro objetivo é ver os sinais e sintomas diminuírem, depois é ver diminuição dos marcadores inflamatórios e por último ver a remissão da doença em nível endoscópico, e ao longo deste processo quando uma tecnologia se estabiliza em uma destas fases uma nova droga é necessária para atingir um novo estágio de controle da doença. Sem mais perguntas ao especialista, a médica foi liberada da reunião e a diretora fez um resumo do que estava em discussão. Sendo o principal a incerteza na magnitude da eficácia e segurança, e, portanto, se a análise de custo de minimização era a adequada, e que dado a discussão ficou claro que a eficácia pode sim variar na sua magnitude. Portanto, a incerteza passa, para o campo econômica, além da dificuldade da implementação do uestequinumabe para sua aquisição no modelo proposto. Iniciou-se a votação com o argumento que a matéria estava bastante clara e as respostas do demandante das indagações do parecerista minimizava as incertezas dado as apresentações da análise de custo-utilidade e as mudanças dos pressupostos da modelagem econômica e, portanto, estava confortável em mudar a sua posição inicial para favorável a incorporação, e que foi acompanhada por todos os outros integrantes do comitê que estavam presentes. Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

Apreciação inicial do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

Elaborado com o auxílio de inteligência artificial.

Título do tema: Blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

Tecnologia: Blinatumomabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

Solicitação: Incorporação

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

Apresentação do tema: Realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR)

ATA: Inicialmente, a representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR) declarou que não tem conflitos de interesse com a matéria. Posteriormente, a representante apresentou que uma síntese de evidências clínicas relacionadas à incorporação do blinatumomabe, enfatizando que o medicamento foi previamente aprovado para uso em crianças em primeira recidiva de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto risco. A apresentação discute a epidemiologia da LLA, com estatísticas indicando sua prevalência e taxas de mortalidade. As opções de tratamento atuais incluem regimes intensivos de quimioterapia, mas devido à recidiva frequente ou refratariedade da LLA de células B, a eficácia e a segurança do blinatumomabe são avaliadas em relação a essas terapias tradicionais. Os principais desfechos avaliados foram: Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, remissão completa, doença residual mínima negativa, taxa de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico, duração da remissão e qualidade de vida relacionada à saúde. No que se refere aos desfechos de segurança, os principais itens avaliados foram: ocorrência de eventos adverso grau ≥ 3 , ocorrência de efeitos adversos sérios ou descontinuação por eventos adversos. Dentre os principais desfechos avaliados, foi observado que o blinatumomabe reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas em aproximadamente 29% e melhorou a qualidade de vida em vários domínios. Além disso, foi apresentado que o blinatumomabe apresentou uma taxa maior de remissão completa e doença residual mínima negativa em pacientes tratados com blinatumomabe em comparação com aqueles que receberam quimioterapia padrão. No entanto, houve eventos adversos sérios associados ao blinatumomabe, embora as taxas de mortalidade tenham permanecido sem diferença significativa entre os grupos. A qualidade da evidência para sobrevida global e sobrevida livre de eventos foi classificada como moderada devido a vieses nos estudos, particularmente uma perda de equilíbrio no grupo de quimioterapia. Os outros desfechos apresentaram baixa qualidade da evidência, uma vez que foi identificado alto risco de viés e uma imprecisão importante, como, por exemplo, o baixo número de pacientes. Além disso, outro representante do NATS/UFPR que os estudos incluídos na análise apresentaram uma taxa de resposta de aproximadamente 44% para o blinatumomabe em comparação com 24% para o grupo de quimioterapia após 12 semanas de tratamento. No que se refere ao tratamento com blinatumomabe, foi apresentado as etapas que constam em bula de até 9 ciclos, compostos pelo ciclo de indução, indução, consolidação e manutenção. As informações sobre preços são abordadas, destacando que o blinatumomabe possui um procedimento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos,

Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde no SUS (Sigtap) com preço de reembolso estimado em R\$ 8.904,20, também foi apresentado a nova proposta de preço da tecnologia (R\$ 8.280,90). Para o comparador, o custo utilizado na análise baseou-se nos procedimentos relacionado a quimioterapia de Leucemia Aguda/mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/Linfoma de Burkitt-2^a,3^a e 4^a linha, com valor de reembolso de R\$ 1.260,88 (Tabela Sigtap). No que se refere a análise de custo-efetividade incremental, o demandante apresentou uma razão de custo de utilidade incremental de R\$ 247.000 por ano de vida ajustado com qualidade e uma razão de custo efetivo incremental de R\$ 206.220 por ano de vida ganho. A análise de sensibilidade enviada pelo demandante demonstra que as taxa de desconto foi a variável que obteve maior influência nos resultados. Além disso, os resultados da análise de sensibilidade probabilística também indicaram um maior custo e uma maior efetividade com o uso do blinatumomabe sendo que a maioria das iterações estava acima do limiar de disposição a pagar de até três vezes o valor de referência. A posteriori, o representante apresentou os principais pontos da análise complementar realizada pelo NATS destacando principalmente o número de ciclos de tratamento para pacientes usando as diferentes terapias, mencionando especificamente os números medianos de ciclos indicado pelo demandante para o blinatumomabe (dois ciclos) versus quimioterapia (um ciclo). Foi destacado o potencial de subestimação de resultados devido aos casos em que os pacientes ainda estiverem sem progressão após dois ciclos, indicando uma necessidade maior de ciclos de tratamento. Dados do estudo Tower mostraram que 32% dos pacientes que participaram do estudo receberam terapia de consolidação com o blinatumomabe (indicando que uma porcentagem dos pacientes recebera a tecnologia para além do segundo ciclo). Ajustes foram feitos nos valores de utilidade com base nos estados de saúde e braços de tratamento, o que levou a uma estimativa de custo-efetividade de R\$537.610 por ano de vida ajustado pela qualidade. O demandante também projetou uma população de tratamento anual que seriam contemplados com o uso do blinatumomabe, estimando impactos financeiros ao longo de cinco anos, variando em torno de pouco mais de R\$ 45 milhões, dependendo das suposições de participação de mercado e proporções de pacientes. O NATS, por sua vez, ajustou o modelo econômico enviado pelo demandante considerando os ajustes citados anteriormente, como por exemplo, o aumento do número de ciclos e estimou um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de cerca de R\$89 milhões. No que se refere a recomendação por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) foi identificado recomendação de uso *no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P(INFRAMED), Canada's Drug Agency (CDA-AMC) e The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*. Por fim, o representante do NATS reforça a superioridade do blinatumomabe para a maioria dos desfechos de eficácia, como sobrevida global, taxa de remissão completa e sobrevida livre de eventos (qualidade moderada), além de melhora das taxas de Doença Residual Mínima (DRM) negativa e ganhos Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). Em seguida, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) relatou que não identificados medicamentos no horizonte tecnológico para a indicação proposta. Além disso, a paciente com diagnóstico prévio de LLA de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença

recidivada compartilhou o seu processo de tratamento desde o diagnóstico, este ocorrido aos 16 anos. A paciente realizou tratamento com quimioterapia e radioterapia que durou cerca de três anos (com a conclusão do tratamento no ano de 2016) e após oito meses de acompanhamento a paciente foi comunicada pelo médico que havia recidivado para a condição base, sendo transferida para o Hospital Universitário Walter Cantídio com indicação para realizar o transplante de medula óssea. Enquanto a paciente esperava o transplante (cerca de 2 meses), foi indicado quimioterapia. Após o transplante (cerca de um ano e meio), a paciente teve uma nova recidiva para a condição base, no qual não foi indicado pela médica que a acompanhava novos ciclos de quimioterapia. Após o período de espera, foi prescrito para a paciente o blinatumomabe, que exigiu intervenção jurídica devido à sua indisponibilidade no SUS. Após quatro meses de espera, o tratamento foi aprovado e a paciente se tornou a primeira a realizar a infusão do blinatumomabe no hospital universitário. O ciclo inicial envolveu monitoramento intensivo devido à falta de experiência anterior com o medicamento e, embora tenham experimentado alguns efeitos colaterais, incluindo febre e hipoglicemia, a resposta geral foi positiva. A paciente passou por um segundo transplante com sucesso e expressou gratidão pelo tratamento. Eles enfatizam a importância de tornar esses medicamentos acessíveis a outras pessoas em situações semelhantes. Logo após, questionada pela representante da perspectiva social do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) a paciente relatou que realizou dois ciclos e que durante o primeiro ciclo, ela precisou ser internada e monitorada de forma intensiva e que, em decorrência do uso do blinatumomabe ela observou melhora significativamente na sua qualidade de vida e que a tecnologia permitiu que ela perseguisse seus sonhos. Em seguida a paciente recebeu um questionamento da representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) no qual foi levantado questões sobre a integração do transplante e da medicação no tratamento, o qual foi respondido pela paciente que conforme os especialistas a mesma havia “resistência” as quimioterapias realizadas e que o blinatumomabe foi sugerido como uma opção de tratamento. A posteriori a representante da SECTICS questiona o especialista convidado referente a gravidade e letalidade da condição, além do número de ciclos médios de tratamento para pacientes com LLA com o blinatumomabe. O especialista, por sua vez, retrata os desafios do tratamento associados à LLA pediátrica e adulta. Foi destacado as diferenças nas taxas de sobrevivência, com crianças apresentando mais de 80% de sobrevivência em cinco anos, em comparação com menos de 10% para adultos com LLA recidivada, além disso, foi destacado que cerca de 40 a 50% dos pacientes apresenta recidiva aos tratamentos iniciais e destes, cerca de 90% vão a óbito. O especialista acrescentou relatando que a taxa de cura de pacientes recidivados é em torno de 10% e a mediana de sobrevida global é de cerca de 6 meses, sendo que a cura só foi observada nos estudos após o transplante. Também foi enfatizado a natureza de alto risco dos pacientes no estudo TOWER (incluído no relatório), onde cerca de 40% dos pacientes não responderam aos tratamentos iniciais (indicando uma refratariedade). Adicionalmente, o especialista relata que o uso do blinatumomabe na prática clínica é realizado até o paciente realizar o transplante. Foi apontado as vantagens relacionadas ao uso de blinatumomabe, uma imunoterapia que evita as toxicidades graves associadas à quimioterapia tradicional, melhorando potencialmente os resultados dos pacientes,

particularmente no contexto do sistema público de saúde brasileiro visto que na primeira linha de tratamento, a taxa cumulativa de morte relacionada a recidiva ao tratamento excede 30%, cenário elevado quando comparado a outros locais (cerca de 5%). A posteriori o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) realizou alguns questionamentos sobre as especificidades das indicações de tratamento previstas pelo demandante, bem como, a logística do tratamento ambulatorial com bombas de infusão. Além disso, foi questionado o cronograma para a transição de pacientes para um transplante após o início do tratamento, com a necessidade de clareza sobre esses cronogramas e suas implicações para o atendimento ao paciente. Outros pontos são levantados sobre a origem da nova proposta de preço relacionada à submissão pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) e não pela empresa fabricante da tecnologia, os aspectos referentes a perda de segmento no estudo principal incluído no relatório e os principais parâmetros utilizados pelo Nats na avaliação econômica que culminaram em uma relação divergente ao do demandante. O especialista iniciou a fala para responder aos questionamentos relatando que, o estudo principal permitiu indivíduos com mais de uma recidiva (apesar de estar em proporção menor) o que foi reforçado pelo Nats, que também respondeu que não houve restrição do número de recidivas no dossiê submetido para avaliação. Outrora o especialista relatou em sua fala que, o tratamento ambulatorial é um diferencial no blinatumomabe, mas para isso fica condicionado a disponibilidade da bomba nos centros de infusão. No que se refere ao questionamento do prazo para o transplante, o especialista relata que é variável, visto que depende da disponibilidade do centro de transplante e doador compatível, por exemplo, destacando a ausência de toxicidade caso o paciente precise de mais ciclos. No que se refere ao questionamento da perda de segmento no grupo comparador, o especialista informou que mais de 20% dos pacientes do grupo comparador não quiseram seguir no estudo depois que foram randomizados no grupo quimioterapia, a representante do NATS, por sua vez, reforçou que além da perda de segmento, o estudo foi penalizado com alto risco de viés tanto para o domínio de desvio de intervenção, quanto perda de segmento. O representante da SAES ressaltou a importância de convidar a empresa fabricante da tecnologia (AMGEN), além do demandante do retorno de Consulta pública (CP), visando uma nova proposta de preço e a possibilidade de negociações da bomba de infusão (semelhante ao processo de incorporação da tecnologia para a população pediátrica). Em complemento as respostas do especialista convidado, a representante do NATS reforçou que não foi identificada restrição no número de recidivas no dossiê enviado pelo demandante, e no que se refere a nova proposta de preço o representante relatou que apesar do demandante ser ABHH, a AMGEN aparece como órgão financiador, e que a mesma possa ter contribuído com uma nova proposta de preço. Para além disso, no que se refere aos ajustes relacionados aos aspectos econômicos que destoaram na razão de custo-efetividade o representante destacou o tempo de exposição da quimioterapia e do blinatumomabe (ressaltando que foram considerados os tempos indicados no estudo principal incluído na análise), e os ajustes de utilidade para a população brasileira. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) contribuiu mostrando limitações na curva de sobrevida devido a pequenos tamanhos de amostra ao final da curva, ressaltando que estes pontos podem não refletir com precisão a eficácia

geral do tratamento. Ao ser questionado pela representante da SECTICS, o especialista relatou que há indicação do blinatumomabe, também para populações com LLA com cromossomo Philadelphia positivo com evidência robusta desta tecnologia em combinação dos inibidores de tirosina quinase em cenários de recidiva e refratariedade. Adicionalmente após questionado pela representante da SECTICS, o especialista reforçou que no Brasil só existe a aprovação comercial pela Anvisa do CAR-T Cell até 25 anos. Em seguida, o especialista da SAES faz considerações em torno da incorporação de anterior do blinatumomabe para pacientes pediátricos. Foi elucidado a proposta anterior de redução de preço por parte da empresa, enfatizando que o sucesso da oferta depende também de um modelo claro de distribuição das bombas de infusão. A discussão aborda a importância da consulta pública com as contribuições do demandante, profissionais especializados para refinar a recomendação, especialmente em relação aos critérios de elegibilidade do paciente e estimativas de demanda. Além disso, foi ressaltado o desafio da relação custo-efetividade, com a necessidade de a empresa oferecer preços mais favoráveis para expandir o acesso de forma sustentável, ao mesmo tempo em que considera a natureza grave da doença neste grupo vulnerável. Ao ser questionado pelo representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) o representante da SAES relatou que a compra do blinatumomabe é realizado de forma descentralizada, além disso, o representante ressaltou a importância de a empresa deixar claro em uma possível nova proposta de preço, se a mesma, seria válida para todos os modelos de compra previstos. O representante do CNS justificou a importância do medicamento para os pacientes vulneráveis e por isso, votou favorável a incorporação. A representante da SECTICS e o representante da SAES elucidaram a importância da participação da empresa fabricante em enviar uma nova proposta de preço, e, da necessidade de escutar profissionais que atuam na área para, se necessário, uma análise de possível restrição da tecnologia para recidivas. A representante da SECTICS pontuou a necessidade de nova proposta de preço, uma vez que uma possível ampliação dos pacientes beneficiados com a tecnologia também traria um cenário positivo para a empresa, e permitiria uma maior eficiência do sistema. O representante do Conass também votou desfavorável devido ao alto limiar de custo-efetividade, para além disso o membro relata o viés de sobrevivência, sugerindo uma diferença marginal nas taxas de sobrevivência, e exemplificando a necessidade de uma compreensão mais sutil do impacto do tratamento, especialmente em cenários onde muitos pacientes têm perspectivas limitadas. Para além disso, o representante ressaltou que a razão de custo-efetividade incremental não deve ser analisada somente pelo custo (denominador), mas também para o benefício, visto que se o benefício fosse maior, a razão possivelmente seria menor. Os membros fazem referência a dados que sugerem uma diferença marginal nas taxas de sobrevivência, exemplificando a necessidade de uma compreensão mais sutil do impacto do tratamento, especialmente em cenários onde muitos pacientes têm perspectivas limitadas. Por fim, o comitê se inclina para uma recomendação preliminar desfavorável devido a considerações de relação custo-efetividade e convida a uma discussão mais aprofundada sobre a próxima apresentação sobre blinatumomabe para pacientes adultos com doença residual mínima em leucemia linfoblástica aguda de células B. A representante do Conasems, bem como os demais membros do Comitê de medicamentos presentes acompanharam o voto da SAES, com manifestação desfavorável

para incorporação do blinatumomabe. Por fim, ressaltou-se a importância da participação da empresa por meio de uma proposta comercial que contemple as bombas de infusão, manutenção do preço e possibilidade de novo valor, garantindo uma melhor relação custo-efetividade e ampliando a população elegível para o blinatumomabe.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por maior simples, recomendar a não incorporação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. Para essa decisão foi considerado a alta razão de custo-efetividade incremental.

Apreciação inicial do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.

Elaborado com o auxílio de inteligência artificial.

Título do tema: Blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva.

Tecnologia: Blinatumomabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.

Solicitação: Incorporação.

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

Apresentação do tema: Realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR)

ATA: A representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR) iniciou a apresentação caracterizando a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que se caracteriza por uma neoplasia maligna das células precursoras linfoides, sendo as de células B mais frequentes. Estima-se que mais de 70% dos pacientes são do tipo Philadelphia (Ph) negativo. Mesmo após a remissão da doença com os tratamentos atualmente disponíveis, ainda pode existir um número mínimo de células cancerígenas no organismo, a chamada doença residual mínima (DRM). A avaliação busca determinar a eficácia e a segurança do blinatumomabe em comparação ao tratamento padrão, com foco em desfechos como sobrevida global, sobrevida livre de eventos, resposta de DRM, elegibilidade a transplante, qualidade de vida, e eventos adversos graves e gerais, analisados por meio de uma abordagem estruturada. Apenas um estudo foi incluído na análise

comparativa, demonstrando que o blinatumomabe reduz significativamente o risco de recidiva da doença em 50%, para esse domínio a certeza da evidência pelo método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) foi considerada moderada. No entanto, embora a diferença de sobrevida global não tenha sido estatisticamente significativa, o blinatumomabe mostrou vantagens notáveis em vários intervalos de acompanhamento para outros resultados. Evidências complementares adicionais de braço único foram apresentadas, destacando os potenciais benefícios de longo prazo do tratamento, incluindo taxas de sobrevida e remissão hematológica completa. No que se refere aos efeitos indesejáveis com a tecnologia, dois estudos avaliaram os efeitos adversos gerais (variando entre 46% e 100%) e efeitos adversos graves (que variou entre 33% a 81%). No que se refere a avaliação econômica. O modelo do demandante emprega uma análise de sobrevida particionada com uma taxa de desconto de 5% aplicada aos custos e resultados. Este modelo considera três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, pós-progressão e morte. O ciclo de tratamento para blinatumomabe consiste em 28 dias de tratamento seguidos de uma pausa de 14 dias, permitindo um máximo de quatro ciclos de tratamento. As estimativas financeiras sugerem que blinatumomabe tem um preço de reembolso pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (Sigtap) do SUS de R\$ 8.904, enquanto a nova proposta do demandante, o valor de venda seria R\$ 8.280,90. A quimioterapia comparadora possui valor de reembolso de R\$ 11.644,00. Para análise econômica, o demandante considerou o número mediano de ciclos por braço, onde os pacientes foram expostos a dois ciclos de blinatumomabe e um ciclo de quimioterapia. A análise produz uma relação custo-utilidade incremental de R\$ 111.214 por ano de vida ajustado com qualidade ganho e uma relação de custo-efetividade incremental de R\$ 112.964 ano de vida ganho. Segundo o demandante, a variável de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foi a parametrização de sobrevida global do braço blinatumomabe. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística também indicaram uma maior custo e efetividade com o uso do blinatumomabe, sendo que uma parte das iterações esteve abaixo do limiar de disposição a pagar do Ministério da Saúde (MS) de até três vezes o valor de referência. O NATS conduziu uma análise complementar com base na planilha de avaliação econômica fornecida pelo demandante, realizando algumas adaptações. As principais alterações incluíram a revisão do tempo de exposição ao tratamento, fundamentada em um estudo prévio citado no relatório, e a substituição dos dados de utilidade da população geral, aplicando ao braço comparador a mesma utilidade utilizada para o blinatumomabe. Como resultado, foi estimada uma relação de custo-efetividade incremental de R\$ 177.161 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho. Análise de impacto orçamentário do demandante projetou um impacto financeiro positivo de R\$ 88 milhões acumulados em cinco anos. A análise também considerou variações nas taxas de difusão e na proporção de pacientes com cromossomo Filadélfia negativo, calculando impactos potenciais entre R\$ 37 milhões e R\$ 132 milhões em cinco anos. A análise também considerou variações nas taxas de difusão e na proporção de pacientes com cromossomo Filadélfia negativo, calculando impactos potenciais entre R\$ 37 milhões e R\$ 132 milhões em cinco anos. A análise complementar realizada pelo NATS sugeriu impactos estimados mais altos, culminando em R\$ 116 milhões no mesmo período, para esse valor, foi realizado

os dois ajustes feitos pelo NATS citados anteriormente. Além disso, agências internacionais como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde I.P (INFRAMED), Canada's Drug Agency (CDA-AMC) e Medical Services Advisory Committee (MSAC) recomendaram o tratamento com base em evidências clínicas que demonstram sua superioridade para certos desfechos de sobrevida. Por fim, o representante do NATS concluiu a sua fala reiterando que o ensaio clínico com comparação indireta demonstra que o blinatumomabe é superior à terapia padrão para sobrevida livre de recidivas, sem diferença significativa para sobrevida global. Ainda, as evidências complementares oriundas de estudos de braço único reforçaram que blinatumomabe melhora a sobrevida livre de recidivas, sobrevida global, apresenta melhora da resposta hematológica completa nos pacientes, conversão de DRM e o número de pacientes elegíveis ao transplante. Após a conclusão da fala do representante do NATS, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) informou que para este tema não houve perspectiva do paciente, pois não foi identificada uma paciente para esta indicação. A representante da SECTICS questionou o especialista convidado acerca das especificidades dos protocolos de quimioterapia atualmente usados no SUS, que por sua vez foi respondido que o tratamento envolve múltiplos medicamentos quimioterápicos com mecanismos de ação variados, que são alternados e trocados ao longo do tempo. Essa abordagem difere de outras neoplasias que normalmente seguem um regime de tratamento mais padronizado. A variabilidade nos protocolos entre diferentes regiões e serviços no Brasil, incluindo aqueles inspirados em modelos de tratamento pediátrico, que tentam replicar no adulto as principais características recomendadas nos protocolos de tratamentos pediátricos. O especialista complementa ressaltando que o valor elevado de reembolso das drogas atualmente disponíveis poder ser em decorrência do pegaspargase (no qual houve histórico de problemas relacionados a produção nacional e a necessidade de importação da tecnologia) . Além disso. O especialista cita diversos protocolos inspirados em modelos internacionais que também podem ser utilizados nessa população. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) também perguntou ao especialista e aos representantes do NATS acerca de questões sobre as taxas de eficácia de diferentes protocolos de quimioterapia, particularmente em relação à remissão completa e doença residual mínima entre os pacientes. Além disso, são destacadas preocupações sobre a qualidade das evidências e o risco de viés nos estudos revisados, levando a uma investigação mais profunda sobre a confiabilidade das evidências para a formação de recomendações sobre o tratamento proposto. O especialista, por sua vez, iniciou respondendo às perguntas. O especialista, por sua vez iniciou a sua fala respondendo que a taxa de DRM positivo varia na primeira linha é de aproximadamente 30% para a população geral com LLA, entretanto os pacientes de alto risco podem apresentar entre 20 a 50% de chance de ser DRM positivo em comparação aos pacientes com risco padrão que possuem chance de em média, 20 a 30% de apresentarem DRM positivo. O especialista finaliza falando que os protocolos possuem uma taxa de resposta completa que são semelhantes entre si, com uma taxa de resposta entre 70 a 80% com a taxa de DRM positiva em torno de 30%. Após questionado pela representante da SECTICS acerca dos protocolos o especialista citou administração de

vários agentes quimioterápicos como, protocolos de inspiração pediátrica composto por protocolo com indução (antraciclinas, alcalóides da vinca, corticosteroides, ciclofosfamida e asparaginase) e consolidação e metotrexato, citarabina e uma possibilidade de intercalação dos medicamentos citados anteriormente. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questiona se, dentro da experiência do especialista, o que ele considera como um fator para não haver evidências mais robustas (como ensaio clínico) para a população DRM positiva, visto que se trata de uma população de alto risco, mas existem evidências para a população DRM negativa. O especialista respondeu ao questionamento citando que em LLA a DRM positiva é um fator preditivo de recidivas (cerca de 80 a 90%) e que estes pacientes são regularmente encaminhados para o transplante (visto o alto risco de recidivas), já os pacientes com DRM negativa recidivam em torno de 20%, portanto o foco de desenvolvimento dos estudos clínicos seria em pacientes com DRM negativo. Foi citado ainda, que existe um ensaio clínico randomizado (ECR) para pacientes com DRM negativa utilizando o blinatumomabe mostrando melhora nos desfechos avaliados. O representante do Conass completa ressaltando que, se existe evidência que para DRM negativo o efeito da tecnologia é positivo, e pacientes com DRM positivo são de alto risco seria interessante realizar a transportabilidade de um resultado de alto nível de evidência dos estudos com DRM negativo para pacientes DRM positivos, visto que poderia se observar uma magnitude do efeito maior, considerando a prova do conceito. Ao ser questionado pela representante da SAES (suplente), o especialista reforçou que o blinatumomabe não traria a cura de longo prazo para o paciente com LLA, e que o mesmo, só ocorreria quando o paciente fizesse o transplante, adicionalmente, o especialista citou que não é adequado expor o paciente por longos períodos do blinatumomabe sendo indicado assim que possível encaminhar o paciente para o transplante ou CAR-T. Dos efeitos às causas a representante do NATS respondeu o representante da SAES acerca do pareamento relatando que houve pareamento no estudo de comparação indireta incluído, o qual foi composto por dois estudos de braço único e, entretanto, foi observado diferenças significativas na caracterização de dados basais como sexo, idade e outras características da população. Além disso a representante concluiu falando que o estudo foi considerado como alto risco de viés uma vez que não existe ferramenta validada para esse tipo de comparação indireta, esse achado também foi corroborado pelo material do demandante da tecnologia. A posteriori foi discutido que o valor de reembolso elevado da tabela Sigtap para a quimioterapia (comparador) resultou em uma razão de custo-efetividade incremental inferior quando comparado a demanda anterior. Por fim, o representante da SAES enfatiza a importância da participação abrangente dos especialistas no que concerne a multiplicidade e heterogeneidade dos tratamentos institucionais vigentes, bem como da empresa fabricante da tecnologia, com uma possível nova proposta de preço pensando em aspectos de eficiência do sistema, para uma maior certeza do julgamento na decisão final, fala está que foi corroborada pelo representante do Conass. O representante do Conass finalizou a sua fala, citando a necessidade de trazer evidências complementares, visto que não existem comparações diretas para doença residual mínima positiva, visto que os efeitos dos estudos para pacientes com DRM negativa podem ser transportáveis para a população com DRM positiva. A representante da SECTICS finalizou indicando a necessidade da participação da empresa com uma nova proposta comercial

abarcados aspectos relacionados as bombas necessárias para infusão da tecnologia, manutenção do preço possível nova proposta de preço independente da forma de aquisição para poderem garantir uma razão de custo-efetividade incremental mais eficiente e assim, permitir uma extensão da população contemplada com o blinatumomabe.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e Doença Residual Mínima (DRM) positiva. A decisão considerou a escassez de evidências para essa população e a necessidade de explorar estudos que incluam pacientes sem DRM, avaliando a aplicabilidade desses dados à população em questão.

NOME	INSTITUIÇÃO
Fernando Sabiá Tallo	AMB
Irineu Francisco Delfino Silva	AMB
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Patrícia Nascimento Góes	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa	CNS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Cristiane Rocha de Oliveira	NATS

Rachel Riera	NATS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SAPS/MS
Pedro Ivo Sebba Ramalho	SE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Alex Barcelos Monaiar	SESAI/MS
Bahiyyeh Ahmadpour	SESAI/MS
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES/MS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS