

## Ata da 93ª Reunião da Conitec

### Membros do Plenário – 8 de dezembro de 2020

**Presentes:** SCTIE, SGTEs, SAES, SVS, SAPS, CFM, CNS, CONASS, CONASEMS, ANS e Anvisa.

**Ausentes:** SESAI e SE.

Tendo em vista a pandemia da Covid-19 e as orientações de enfrentamento a esta doença estabelecidas pelo Ministério da Saúde, as reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 88ª, em formato integralmente virtual. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

### Assinatura da ata da 92ª reunião da Conitec

### Apreciação inicial do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular (DOM).

**Solicitação:** Elaboração

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

**Recomendação inicial:** Os membros presentes à 93ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular.

**Apreciação inicial do Protocolo de Uso (PU):** O documento foi apresentado por especialista do Grupo Elaborador (GE) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Representantes da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) recomendaram que sejam realizadas alterações nos seguintes pontos do Relatório: **a)** que o código G47.3 - Apneia de sono, da CID-10, seja retirado do item Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; **b)** que seja excluída referência a “apneia de sono” dos Critérios de Exclusão; **c)** que seja incluída equipe multiprofissional especialmente relacionada ao acompanhamento do paciente pós-implantação do DOM;



d) no tópico Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor, que seja referida a Rede de Fissura Labiopalatal no SUS. O documento foi encaminhado para o Grupo Elaborador para a realização das alterações e, após, será encaminhado para consulta pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar o encaminhamento à consulta pública com parecer favorável à aprovação do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular (DOM).

**Informações adicionais sobre o ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.**

**Tecnologia:** Ivacaftor (Kalydeco®).

**Indicação:** Fibrose cística em pacientes com idade  $\geq 6$  anos e  $\geq 25$  kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** No dia 09 de julho de 2020, em sua 88ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do ivacaftor para tratamento da fibrose cística em pacientes com idade  $\geq 6$  anos e  $\geq 25$  kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Além do custo elevado do medicamento (valor ofertado para incorporação ao SUS maior do que o praticado em compras públicas), acarretando razão de custo-efetividade alta, considerou-se, também, que o medicamento atenderia uma população específica, aqueles com mutações no gene G551D, com benefício maior em pacientes acima de 12 anos, e a necessidade de um exame de genotipagem específico. Foi ressaltado ainda o curto tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos (48 semanas) e medidas de desfechos intermediários.

**Consulta Pública (CP) nº 38/2020:** Disponibilizada no período de 12/08/2020 a 31/08/2020.



**Apresentação das informações adicionais:** Feita por representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e por representante do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC).

**ATA:** Os representantes declararam seus conflitos de interesse sobre o tema. Inicialmente, o representante do GBFC discursou sobre o grupo de pesquisa e sobre o Registro Brasileiro de Fibrose Cística, que contém informações sobre os pacientes com esta doença, além de dados indicadores da sua condição clínica, comparando-os com o perfil de outros países. Posteriormente, explicou a importância da genotipagem, e que todos os dados do registro não são compartilhados com qualquer empresa. O representante reportou que 80% dos pacientes com FC já estão genotipados e que existem diversos Centros de atendimento especializado dos doentes de FC. Após, o representante da SBPT apresentou os benefícios de moduladores da proteína CFTR. Também pontuou a importância dos desfechos de função pulmonar e concentração de cloreto no suor, esclarecendo que, relativamente a este último, sua redução está associada a melhores resultados em termos de mortalidade. Os critérios de uso do medicamento foram apresentados. O representante sugeriu que, para o uso do ivacaftor, os pacientes devem estar vinculados a um Centro de Atendimento Especializado; devem ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional; devem ter boa adesão ao tratamento; e não terem sido submetidos a transplante (pulmonar). Apresentou também como seria feita a avaliação da resposta ao medicamento, com critérios para a continuidade ou suspensão do seu uso. Após a finalização das apresentações, um membro do Plenário questionou como é realizada a genotipagem. Foi respondido que o diagnóstico da doença é feito pelo teste de suor; caso mostre alteração característica da doença, faz-se necessário o exame de genotipagem. Foi esclarecido que a Vertex, empresa fabricante do medicamento, paga aos laboratórios que procedem a este exame. Pontuou que a empresa não tem qualquer papel na coleta nem na realização do exame de genotipagem e seus resultados. Reforçou também que o exame de genotipagem é fundamental para se estabelecer a conduta clínica. O representante da SBPT também reforçou que o teste para diagnóstico da doença, o do suor, já é disponível no SUS e que o exame genético é apenas para o conhecimento da mutação. Posteriormente, relatou que existem ensaios clínicos que



avaliaram as outras mutações no gene CFTR, além daqueles com mutações no gene G551D. Um outro membro do plenário ressaltou as incertezas das evidências e os desfechos substitutos dos estudos incluídos no dossiê. Foi respondido que a função pulmonar é o principal desfecho em casos de FC, sendo utilizada para o acompanhamento da eficácia do medicamento. Outro membro do Plenário questionou se os Centros Especializados atendem apenas a FC, o que foi confirmado pelo representante da SBPT. Deu-se, então, uma discussão sobre o exame de genotipagem e sobre os desfechos clínicos. Foi pontuado que o medicamento não impede a progressão da doença, mas melhora a condição clínica. Logo após, foram repassados todos os questionamentos levantados após a consulta pública, para discussão. Foi apontado que o medicamento mostrou bons resultados no teste de suor, que é o utilizado para o diagnóstico de FC, mas que ainda há incerteza nas evidências disponíveis sobre a ação do ivacaftor, e foi debatido se os desfechos avaliados representam um real benefício. Mas também apontou-se que a qualidade da evidência foi a favor da tecnologia, porém a razão de custo-efetividade ainda é alta. O financiamento do exame de genotipagem pela empresa farmacêutica foi discutida, em termos éticos e da necessidade de análise de sua incorporação, caso o medicamento fosse recomendado.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e com avaliação após três anos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 576/2020.

**Apreciação inicial da dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis.**

**Tecnologia:** Exame de anticorpos anti-receptor de acetilcolina (anti-aChR).

**Indicação:** Diagnóstico da Miastenia Gravis (MG)

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por representantes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

**ATA:** O técnico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) iniciou a apresentação contextualizando os aspectos clínicos e epidemiológicos da Miastenia Gravis (MG), ressaltando as tecnologias atualmente utilizadas no diagnóstico dessa doença (eletroneuromiografia – estimulação nervosa repetitiva e eletroneuromiografia de fibra única e dosagem de anticorpos anti-aChR e anti-musk). As dosagens de anticorpos anti-aChR e anti-musk não estão tabeladas no SUS. O anticorpo anti-receptor de acetilcolina pode ser detectado no soro de até 95% dos pacientes com a forma não congênita da Miastenia Gravis (MG). A busca por evidências resultou em três estudos incluídos, sendo uma revisão sistemática e dois estudos de coorte. A literatura sugere uma sensibilidade superior do anti-aChR comparada à eletroneuromiografia, com especificidades comparáveis para o diagnóstico da forma ocular e generalizada da MG. A revisão sistemática foi considerada de qualidade metodológica baixa, e os estudos de coorte apresentaram baixo risco de viés. As conclusões apontam que a dosagem do anticorpo anti-receptor de acetilcolina é mais sensível que a eletroneuromiografia, tanto para a forma ocular quanto para a generalizada da MG. Foi ressaltado ainda que a maioria das agências de Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) consultadas não apresentavam avaliação da tecnologia. A Diretriz da Associação Britânica de Neurologistas recomenda a dosagem como primeira linha de investigação da MG não urgente. As demais tecnologias são usadas quando os pacientes são soronegativos. O grupo *EURO Myastenia* recomenda que o diagnóstico seja feito mediante história clínica e exame físico e na presença de anticorpos anti aChR ou anti-MUSk. As demais tecnologias podem ser necessárias. A Sociedade de Neurologia do Japão recomenda que o diagnóstico seja feito mediante sintomas clínicos e um teste sorológico positivo. Os exames eletrofisiológicos podem ser necessários quando a sorologia é negativa. As análises de impacto orçamentário apresentadas foram: no cenário básico, de R\$ 170.145,68 no primeiro ano e R\$ 867.913,97 para o período de cinco anos; no cenário alternativo conservador, de R\$ 32.518,14 para o primeiro ano e R\$ 165.875,20 em cinco anos; no cenário arrojado, de R\$ 400.892, 95 no primeiro ano e R\$ 2.044.956,95 em cinco anos. Os membros da CONITEC questionaram o que havia mudado em termos de evidências



desde que o PCTD vigente foi publicado, já que os estudos apresentados são anteriores à publicação do PCDT. Os técnicos do HAOC relataram que o PCDT de MG vigente já contemplava de alguma forma o uso destes anticorpos em suas diretrizes. No entanto, apesar de o texto do PCDT considerar a eletromiografia ou a dosagem de anticorpos no diagnóstico da MG, a dosagem de anticorpos não está tabelada no SUS, e não foi feita também nenhuma comparação entre a eletromiografia e a dosagem de anticorpos no PCDT vigente. Os técnicos do HAOC enfatizaram que o uso do anticorpo é fundamental no diagnóstico da MG e não no acompanhamento clínico. A eletroneuromiografia é um exame particularmente demorado para ser realizado e a perda tempo associada à sua realização poderia causar demora significativa para o diagnóstico. Os membros da plenária discutiram sobre a necessidade de as tecnologias serem substitutivas e não somatórias, pois há, na prática clínica, uma tendência natural ao uso excessivo de diferentes tecnologias para auxiliar o diagnóstico. Foi levantada a necessidade de se manter a eletroneuromiografia no diagnóstico. Os técnicos do HAOC pontuaram que estas tecnologias não são excludentes, mas complementares. A eletroneuromiografia ganha particular importância nos casos em que a dosagem de anticorpos é negativa. Foi discutida, ainda, a possibilidade de colocar um fluxograma de diagnóstico no PCDT, apontando o uso destas tecnologias. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde do exame de anticorpo anti receptor de acetilcolina no diagnóstico da Miastenia Gravis. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 575/2020.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis**

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

**Origem da demanda:** Atualização do Protocolo.



**Apreciação inicial do PCDT:** Apresentação feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde e por especialista do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC/Proadi-SUS).

**Consulta Pública (CP) nº 27/2020:** Disponibilizada no período de 21 de julho a 10 de agosto de 2020.

**Apresentação das contribuições recebidas à Consulta Pública (CP) nº 27/2020:** Feita por especialista do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Foram recebidas 34 contribuições, a maioria de pessoa física, sendo 65,6% de pacientes, 18,8% de familiar, amigo ou cuidador e 15,6% de profissionais da saúde. Foram recebidas duas contribuições de pessoa jurídica, sendo uma do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo e outra, da Secretaria Estadual de Pernambuco. A avaliação geral do PCDT foi muito boa e boa pela maioria das contribuições (97%). Em geral, foram recebidas contribuições acerca do diagnóstico, critérios de elegibilidade e tratamento, que foram respondidas e, em alguns casos acatadas, deixando a redação do texto do PCDT mais clara. Entre as contribuições, houve solicitações de inclusão dos medicamentos rituximabe e eculizumabe e dos exames de dosagem sérica do anticorpo contra receptores de acetilcolina (anti-AChR) e do anticorpo anti-tirosinoquinase músculo específico (anti MuSk). Os medicamentos solicitados não possuem registro da Anvisa para Miastenia Gravis (MG) e, por isso, não foram considerados nem avaliados. O exame anti-AChR, conforme definido na apreciação inicial do PCDT, foi avaliado nesta Conitec (ponto de pauta anterior), devendo ser incluído no PCDT. O exame anti MuSk, que representa cerca de 7% dos anticorpos mais frequentes, não foi avaliado nesta atualização, uma vez que está proposto o exame AChR.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por recomendar à aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis. Relatório de Recomendação nº 580. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 575/2020.



## **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla**

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Origem da demanda:** Demanda interna do Ministério da Saúde.

### **Retorno de Consulta Pública nº 54/2020**

**ATA:** Representante do Grupo Elaborador do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) apresentou o resultado da Consulta Pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla (EM), realizada entre os dias 27 de outubro a 23 de novembro de 2020. Foram recebidas 165 (cento e sessenta e cinco) contribuições, sendo que, na avaliação geral, 72,7% (n=120) classificaram a proposta de atualização do PCDT como muito boa e 15,2% (n=25,) como boa. As contribuições dadas foram, majoritariamente, feitas por pessoa física (92,1%; n=152). Na avaliação geral, foi identificado que 111 (67,3%) contribuições não apresentaram nenhuma argumentação e, delas, 109 (98,2%) consideraram o Protocolo muito bom (84,4%) ou bom (15,6%). Não foram consideradas na avaliação geral as contribuições que abordaram medicamentos não registrados pela Anvisa, medicamentos que não estivessem incorporados no SUS e comentários a respeito da esclerose múltipla primariamente progressiva, por não estarem contemplados no escopo do PCDT proposto. Foi destacado que muitas contribuições mencionaram a importância da classificação da EM de acordo com o nível de atividade da doença, e esta alteração foi considerada um grande avanço no cuidado aos pacientes. O tema mais frequente nas contribuições foi a inclusão ou alteração do tratamento medicamentoso previsto no PCDT (9,1%), sendo que a maior parte destas contribuições se referia a medicamentos não incorporados no SUS ou não registrados na Anvisa e, portanto, conforme os critérios relatados anteriormente, foram desconsideradas. Nas contribuições públicas, foi solicitada a inclusão da posologia de glatirâmer 40 mg, 3 vezes na semana, como opção de dose inicial do tratamento, além da posologia de 20 mg, 1 vez por dia, já constante no PCDT proposto, sendo a posologia solicitada adicionada. Foi solicitada a inclusão do terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo como profissionais





atuantes na equipe multidisciplinar responsável pelo atendimento dos pacientes com esclerose múltipla, sendo acrescentada esta informação como medida terapêutica dos sintomas da esclerose múltipla. Foi solicitada a inclusão do colecalciferol no PCDT para reposição de vitamina D, no entanto não houve alterações no PCDT uma vez que essa questão não foi contemplada no escopo do documento, tampouco foram anexadas evidências clínicas e científicas que atestassem o benefício da reposição de vitamina D em pacientes com EM. Foi solicitada a inclusão de fingolimode como opção de tratamento para crianças maiores de 10 anos de idade, sendo o respectivo item alterado no PCDT proposto. Foi solicitada a inclusão de recomendação da betainterferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos para lactantes, sendo o respectivo item alterado no PCDT proposto. Quanto aos critérios de interrupção do tratamento, foi levantado que a definição de falha terapêutica carece de referência bibliográfica, porém foi destacado na apresentação do novo PCDT que os critérios estabelecidos para falha terapêutica, dispostos no item 8.2, foram obtidos da literatura e devidamente referenciados (Sormani et al., 2013). Ainda quanto aos critérios de interrupção, foi apontado na consulta pública que a definição de falha terapêutica precisa ser mais bem detalhada, pois um surto e duas lesões grandes ou medulares podem ser considerados falha terapêutica, e que a localização e o tamanho das lesões, bem como se são confluentes ou não, precisam estar previstos na definição de falha. Porém esta alteração não foi procedida no PCDT, visto que a definição de falha terapêutica foi baseada na literatura científica. Por fim, uma contribuição apontou que é essencial a previsão de seguimento apenas clínico para as regiões do País que carecem de ressonância magnética ou no caso dos pacientes impossibilitados de submeter-se a este exame, permitindo a definição a partir de 2 surtos ou um surto sem recuperação completa. Porém, a alteração não foi procedida no texto do PCDT, ficando ressaltado que os critérios estabelecidos no Protocolo são válidos em todo o território nacional e prezam pela universalidade e acesso igualitário do Sistema Único de Saúde, destacando-se, além disso, que o acompanhamento dos pacientes com exames clínicos e de imagem é fundamental para a avaliação do sucesso terapêutico do tratamento da EM. Os representantes do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS) esclareceram que o DAF passou a adquirir a apresentação de glatirâmer 40mg e deixou



de disponibilizar a apresentação de 20mg em virtude da suspensão comercial da apresentação de 20mg (embora a empresa não tenha informado se a descontinuidade seja definitiva). Portanto, foi esclarecido pelo DAF que, atualmente, não há pacientes utilizando glatirâmer 20mg. Neste sentido, o DAF se adequou e optou por disponibilizar apenas a apresentação de 40mg. O plenário da Conitec recomendou a exclusão do texto da apresentação de glatirâmer 20mg.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 577/2020.

### **Claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos**

**Tecnologia:** Claritromicina.

**Indicação:** Tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos.

**Origem da Demanda:** Ampliação de Uso.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Comissão, em sua 91ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 07 e 08 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública, com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso, no SUS, da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, condicionada a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que a claritromicina será mais uma alternativa terapêutica para a hanseníase resistente a medicamentos, a qual possui poucas opções terapêuticas e apresenta importante escassez de estudos sobre o seu tratamento.

**Consulta Pública (CP) nº 58/2020:** Disponibilizada no período de 04/11/2020 a 30/11/2020.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 58/2020:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.



**ATA:** Foram recebidas 18 contribuições, sendo 10 pelo formulário de experiência ou opinião e oito pelo formulário técnico-científico. Destas oito, quatro não foram avaliadas por não terem apresentado qualquer informação (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. Das três que concordaram, uma foi enviada por paciente, uma por interessado no tema e a última pelo demandante, a SVS, que encaminhou o trabalho do Centro Cochrane Brasil sobre o tema, encomendado ao DECIT em 2019, no qual é abordado também o uso de moxifloxacino e levofloxacino no tratamento da hanseníase resistente. A única contribuição que não concordou e não discordou com a recomendação preliminar da Conitec foi enviada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, que considera que a claritromicina deva ser utilizada apenas em estudos multicêntricos no Brasil. Todas as nove contribuições sobre experiência ou opinião avaliadas foram enviadas por profissionais da saúde, sendo que apenas uma destas discordou da recomendação preliminar da Conitec. Os principais argumentos apresentados foram a importância de se disponibilizar mais uma alternativa terapêutica para os casos de hanseníase resistente, o número crescente de pacientes que não respondem mais à poliquimioterapia (PQT) e a comparação com os demais medicamentos disponíveis no SUS. Após a apreciação das contribuições recebidas e a explanação da SVS sobre o seu pleito, o Plenário da Conitec entendeu que não houve mudança em seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida. Além disso, foi apontada a importância da realização de novos estudos (ensaios clínicos e estudos de mundo real) no Brasil que avaliem a eficácia e segurança de claritromicina e outras opções terapêuticas (como os levofloxacino e moxifloxacino) no tratamento da hanseníase resistente a medicamentos. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, condicionada a apresentação de dados de vida real em três anos e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 578/2020.



**Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo (LLA-Ph+) resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe.**

**Tecnologia:** Dasatinibe

**Indicação:** Adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao imatinibe.

**Origem da Demanda:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso, no SUS, do dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe. Para a recomendação, o plenário considerou os seguintes aspectos: I) os estudos incluídos no relatório são todos de baixa qualidade e não apresentam um comparador, pois são estudos de doses do dasatinibe; e II) a maioria das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde não recomendaram a incorporação desse medicamento para o uso proposto.

**Consulta Pública (CP) nº 59/2020:** Disponibilizada no período de 04/11/2020 a 30/11/2020.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 59/2020:** Feita por representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

**ATA:** Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema. Destaca-se que se trata do retorno da consulta pública do medicamento em epígrafe, após recomendação preliminar não favorável, em deliberação ocorrida no Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, em 07 de outubro de 2020. O período de consulta pública foi de 04/11/2020 a 30/11/2020. Foram recebidas 38 contribuições, sendo oito técnico-científicas e 30 de experiência ou opinião. Em sua maioria, as contribuições vão ao encontro com o recomendado inicialmente pela CONITEC, demonstrando um descontentamento em relação à falta de assistência aos pacientes com LLA Ph+ intolerantes ou com resistência ao imatinibe. Membros do plenário destacaram que o medicamento não representa a terapêutica da doença, mesmo em



LLA Ph+, mas sim cooperador ao tratamento; sendo a terapêutica recomendada a poliquimioterapia. Isto posto, declarar que a ausência do medicamento está causando desassistência, não procede tecnicamente. Inclusive, há quatro linhas terapêuticas de leucemia aguda, no SUS, cabendo ao hospital adotar os esquemas terapêuticos que padroniza e adota. Por fim, sem mais contribuições a analisar, o Plenário decide por manter a decisão proferida anteriormente.

**Recomendação:** Os membros da Conitec presentes na 93ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não ampliação de uso do dasatinibe em adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo (LLA-Ph+) resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 579/2020.

#### **Apreciação inicial da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Leucemia Mieloide Crônica de crianças e adolescentes**

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

**Apreciação inicial do PCDT:** Apresentação feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) e especialista do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Trata-se da apreciação inicial da proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) de crianças e adolescentes, de 2012. Na contextualização, um representante do DGITIS/SCTIE/MS informou que o tema foi pautado na Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em junho de 2019 e também em outubro de 2020. Na segunda, estiveram presentes participantes de diversas áreas do MS, entre elas: DGITIS/SCTIE, DECIT/SCTIE, CEAF/DAF/SCTIE e DAET/SAES. O mesilato de imatinibe continua sendo a opção terapêutica medicamentosa, sendo que o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL) continua a ser o único tratamento curativo da LMC. Com o uso de imatinibe, é possível postergar a realização do TCTH, além do que nem todos os pacientes dispõem de doadores ou preenchem os requisitos e critérios para que a ele se

submetam. O especialista do HAOC informou que LMC em crianças é uma condição rara, pois representa menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas os casos de leucemia na infância, sendo 0,7 caso/milhão/ano, entre 1 a 14 anos de idade. A LMC é um tipo de leucemia cujas células apresentam a translocação do cromossomo 9 e 22, o cromossoma Philadelphia (Ph), que relaciona com o gene BCR-ABL. O seu diagnóstico se dá pela anamnese, exame físico e exames laboratoriais [hemograma, plaquetometria, mielograma, biópsia de medula óssea (MO), exame de citogenética para o cromossoma Ph em amostra de MO ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o BCR-ABL]. A LMC evolui em três fases: fase crônica, fase de transformação (acelerada) e fase blástica (aguda). O tratamento primeiramente envolve o controle da hiperleucocitose (com hidroxíureia) e, após, segue-se o mesilato de imatinibe, sendo as doses definidas conforme a fase em que a LMC foi diagnosticada. São mencionados no texto do Protocolo cuidados para melhor absorção do medicamento e para evitar interações medicamentosas indesejáveis. No monitoramento, é ressaltada a importância de se verificar as medidas de peso e altura nos pacientes que fazem uso do mesilato de imatinibe, pela possível correlação de afetar a velocidade do seu crescimento, além da análise das gonadotropinas e dos esteroides sexuais; dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre), 4 a 6 semanas após iniciar o ITQ; e acompanhamento anual. O aconselhamento sobre reprodução para jovens mulheres em idade fértil e eletrocardiograma e ecocardiograma anual fazem parte também do monitoramento. Após a exposição, a representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) considerou também o ajuste do título por se tratar de um PCDT cujo tratamento medicamentoso é exclusivamente o mesilato de imatinibe, o que justifica a nomenclatura de Protocolo, sendo o mesilato de imatinibe fornecido pelo MS aos hospitais (não aos doentes) e incluído no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER). Por fim, nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesses sobre o tema. Desta forma o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica de crianças e adolescentes poderá ser encaminhado para consulta pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo



Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica de crianças e adolescentes.

**Apreciação inicial da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe.**

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT).

**Apreciação inicial das DDT:** Apresentação feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) e especialista do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Trata-se da apreciação inicial da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo (LLA Ph+) de crianças e adolescentes, de 2012. Representante do DGITIS/SCTIE/MS informou que o tema foi apresentado às reuniões da Subcomissão Técnica de PCDT, realizadas em junho de 2019 e em outubro de 2020, nesta última estando presentes participantes de diversas áreas do MS, entre elas: DGITIS/SCTIE, DECIT/SCTIE, CEAF/DAF/SCTIE e DAET/SAES, e assim encaminhado para apreciação da Conitec. O especialista do HAOC deu continuidade à apresentação do tema e explicou que a LLA é a neoplasia mais comum da infância, estimada em 1,7 caso por 100.000 habitantes, mediana de idade para o diagnóstico de 15 anos e o pico de incidência em crianças entre 3-5 anos. A LLA cromossomo Ph+ ocorre devido à translocação dos cromossomos 9 e 22 e representa 3%-5% dos casos de LLA em crianças e adolescentes. Os códigos da CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) considerados nas diretrizes foram: C91.0 Leucemia linfoblástica aguda e C83.5 Linfoma linfoblástico, que se trata como LLA. A suspeita da doença inicia-se com o aparecimento de dor, febre, sangramento, dor óssea, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, e a partir desses sintomas e sinais devem ser



solicitados os exames complementares, como hemograma completo, contagem de plaquetas e aspirado de medula óssea, mais os que classificam o tipo de leucemia, como os exames citomorfológicos, citoquímicos e de imunofenotipagem do aspirado. Ressaltou-se que foram recomendados pela Conitec os exames de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, e incorporados pela Portaria nº 57/SCTIE/MS, de 18 de novembro de 2019. A presença do cromossomo Philadelphia é demonstrada pelo exame de citogenética com translocação t (9;22) (q34; q11) ou rearranjo BCR-ABL, identificado por método molecular [de hibridização *in situ* (ISH) ou RT-PCR]. A poliquimioterapia da LLA BCR-ABL1 com presença do cromossomo Ph+ pode incluir o mesilato de imatinibe e associa-se à radioterapia e à quimioterapia intratecal. Os protocolos de tratamento são variados, e os hospitais habilitados no SUS como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou Unidade de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) são livres para adotar os que padronizam. Após o exposto, observou-se ser necessária a correção do título das DDT, que é o uso do mesilato de imatinibe no tratamento da LLA Ph+, e referiu-se ao importante avanço dado ao diagnóstico e ao monitoramento com a incorporação dos exames de RT-PCR e RT-qPCR, a partir da recomendação pela Conitec. Por fim, nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesses sobre o tema. Desta forma, as DDT - Uso do mesilato de imatinibe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes poderão ser encaminhadas para consulta pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Uso do mesilato de imatinibe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes.

#### **Membros do Plenário – 9 de dezembro de 2020**

**Presentes:** SCTIE, SGTES, SAES, SVS, SAPS, CNS, CFM, CONASS, CONASEMS e ANS.

Ausentes: SESAI, SE e Anvisa.

### **Informe sobre a proposta de método ativo para atualização da relação Nacional com foco nos medicamentos da Atenção Primária em Saúde**

A diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – (DAF/SCTIE/MS) apresentou os resultados desenvolvidos pelo Núcleo Científico (Nuc) da Subcomissão Técnica de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e do Formulário Terapêutico Nacional (FTN), o qual trabalhou em um método ativo para atualização e reorganização da Rename. A Rename está inserida nas políticas de saúde e normativas do Sistema Único de Saúde (SUS), com destaque no seu papel para promoção do uso racional de medicamentos, o que requer constante atualização desse instrumento de gestão. A realização do projeto de atualização ativa da Rename com foco na Atenção Primária à Saúde (APS) foi motivada por diversas justificativas, dentre as quais se destacam: a carga de doenças no País; o papel da Rename como indutora de políticas e instrumento para racionalização do acesso aos medicamentos; o reduzido número de propostas de desincorporação de tecnologias; a escassez de produtos para a população pediátrica; e a necessidade de revisão do elenco da APS. Assim, com o objetivo de desenvolver um método ativo de revisão, foi realizado um processo seletivo para contratar especialistas que trabalharam no Nuc no período de novembro de 2019 a novembro de 2020, sob a coordenação da Subcomissão Técnica da Rename e FTN. O trabalho do Núcleo resultou em quatro importantes produtos: 1 - Fluxogramas de necessidades de análise. Foram levantadas as diversas necessidades de análise de uma tecnologia frente a problemas de regulação e aspectos legais, essencialidade, estrutura e uso da Rename. 2 - Enquete. Foi realizada uma enquete sobre um Guia para identificação sistemática de necessidades de análise do elenco da Atenção Primária à Saúde, que esteve disponível entre os dias 02 a 18 no mês de outubro de 2020, na página da Conitec, ao qual se deu o nome de Proposta de método ativo de atualização da Rename: parte 1. Desta forma, pode toda a sociedade enviar contribuições, permitindo maior publicidade e transparência ao trabalho. As contribuições tiveram um *feedback* positivo sobre a compreensão e aplicação dos fluxos e contribuíram para melhorias do método. 3 - Proposta de reorganização da Rename. Uma proposta do Nuc que identificou a possibilidade de criação de três sessões que poderão nortear a apresentação das tecnologias no documento. Estas sessões correspondem a apresentação pela indicação do medicamento, local de uso na rede de atenção e a última sessão relacionada aos componentes de financiamento da Assistência Farmacêutica. 4 - Proposta de método de priorização pela Análise de Decisão Multicritérios (ADMC). Foi desenvolvida uma proposta de método de priorização de tecnologias para análise com base em múltiplos critérios, tais como aspectos epidemiológicos, de eficácia e efetividade, questões éticas, sociais e ambientais. Em uma oficina realizada nos dias 27/outubro e 03/novembro de 2020, o método pôde ser testado com diversos participantes e representantes de diversos seguimentos da sociedade, simulando a tomada de decisão por esta ferramenta. Por fim, uma pesquisa



de reação direcionada a estes participantes identificou fortalezas, fraquezas e sugestões de melhorias para o método em questão. Estão listadas como próximas etapas do método de priorização a realização de uma segunda enquete com o conteúdo do método ADMC para priorização de tecnologias, a avaliação global da proposta pela Subcomissão Técnica da Rename e FTN, a definição da lista de medicamentos prioritários para a atualização da Rename, a elaboração de estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para estas tecnologias priorizadas, submissão à Conitec e a atualização da Rename. Após a explanação, a proposta e atividade desenvolvida foram elogiadas pelos membros do plenário, que discutiram, além do método, aspectos importantes relacionados ao papel da Rename como norteadora do acesso, problemas relacionados com a carência de algumas formulações pediátricas no mercado e o papel dos laboratórios públicos neste contexto de produção de tecnologias escassas ou negligenciadas, além da definição de listas no âmbito hospitalar e oncológico. Em resposta aos comentários, a diretora do DAF informou sobre uma consulta ao Ministério da Defesa, realizada recentemente, visando a uma possível parceria na produção de fórmulas manipuladas indisponíveis no mercado para o uso pediátrico e ainda a problemática do desinteresse pela indústria na produção de alguns medicamentos, a exemplo da hidrocortisona em comprimidos. Citou também a disponibilidade em conversar sobre a organização da Rename e suas respectivas listas em um fórum ampliado de discussão e debate, visto a complexidade que o tema envolve, não apenas na criação de listas, mas na reorientação do financiamento que qualquer mudança poderia implicar. Além disso, a diretora do DAF comunicou que as próximas etapas do método seguirão em 2021, com a respectiva elaboração da lista de tecnologias priorizadas pelo método, para o repasse de um cronograma à Conitec, conforme solicitado pela diretora do DGITIS/SCTIE/MS, que informou sobre a existência de novas parcerias na rede de ATS e possibilidade de programar a análise e submissão dos pareceres à Conitec no próximo ano.

### **Informe dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas pendentes de publicação**

A Coordenadora de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas apresentou informações referentes aos nove documentos que possuem deliberação final favorável pela Conitec e que estão pendentes de publicação pela SAES/MS:

- PCDT da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no adulto: Recomendado à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de junho de 2020; deliberação acolhida pelo Secretário da SCTIE em 12/06/2020; encaminhada à SAES em 22/junho, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. O documento inclui dois exames: reação em cadeia da polimerase - transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH), utilizados para o diagnóstico e monitoramento do LMC e que foram incorporados ao SUS em 2019. Os exames dependem da publicação do documento para que seja ofertado pelo SUS, nos termos do art. 25 do Decreto nº 7.646/2011. A SAES foi questionada sobre a previsão



de publicação em 15/10/2020. Em 23/10/2020, a SAES respondeu que aguarda disponibilidade financeira para a publicação.

- PCDT da Retinopatia Diabética: Recomendado à Reunião Ordinária da Conitec de junho de 2020; deliberação acolhida pelo Secretário da SCTIE em 24/06/2020; encaminhado à SAES em 26/06, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. O documento recomenda o uso de aflibercepte, incorporado em 2019, e do exame de Tomografia de Coerência Óptica. Ambas as tecnologias dependem da publicação do documento para que seja ofertado pelo SUS, nos termos do art. 25 do Decreto nº 7.646/2011. A SAES foi questionada sobre a previsão de publicação em 15/10/2020. Em 23/10/2020, a SAES respondeu que aguarda disponibilidade financeira para a publicação para ambas as tecnologias.
- PCDT do Linfoma de Hodgkin: Recomendado à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de julho de 2020; deliberação acolhida pelo Secretário da SCTIE em 23/07/2020, encaminhada à SAES em 27/07/2020, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. O documento recomenda o uso de brentuximabe vedotina, medicamento incorporado ao SUS em 2019 e que depende da publicação do documento para que seja ofertado pelo SUS, nos termos do art. 25 do Decreto nº 7.646/2011. A SAES foi questionada sobre a previsão de publicação em 15/10/2020. Em 23/10/2020 a SAES respondeu que aguarda disponibilidade financeira para a publicação.
- PCDT - Imunossupressão no Transplante Cardíaco: Recomendado à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de novembro de 2016. Retornou ao Plenário como informe em agosto de 2020, quando houve nova aprovação, com a ressalva de exclusão do medicamento sirolimo, uma vez que seu uso para essa condição é *off-label*. A deliberação foi acolhida pelo Secretário da SCTIE em 08/10/2020 e encaminhada à SAES no mesmo dia, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. Não houve publicação até a presente data.
- PCDT - Imunossupressão em Transplante Renal: Recomendado à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de setembro de 2020. A deliberação foi acolhida pelo Secretário da SCTIE em 08/10/2020 e encaminhada à SAES no mesmo dia, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. Não houve publicação até a presente data.
- PCDT da Epilepsia: A atualização do PCDT foi recomendada à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de maio de 2019, em virtude da incorporação do exame de estimulação elétrica do nervo vago em 2018. A Deliberação foi acolhida pelo Secretário SCTIE em 21/05/2019 e encaminhada à SAES em 24/05/2019. A SAES foi questionada em outubro de 2020, mas não houve resposta.
- Diretriz Brasileira para o Tratamento não cirúrgico da Osteoartrite de Joelho: recomendada à Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de janeiro de 2018. A deliberação foi acolhida pelo Secretário da SCTIE/MS à época, em 08/03/2018, e encaminhada ao Secretário de Atenção à Saúde, em 16/03/2018, para conhecimento e



providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. Em 15/10/2020, a SAES foi questionada e, em 23/10/2020, informou que “o tema foi excluído, visto que deve ser contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT da Dor Crônica. Cabe registrar que o assunto já foi acertado com a Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia e Inovação em Saúde - DGITS/SCTIE em 21/8/2019”.

- Diretriz Brasileira para o Tratamento não cirúrgico da Osteoartrite de Quadril: recomendada na Reunião Ordinária do Plenário da Conitec de janeiro de 2018. A deliberação foi acolhida pelo Secretário da SCTIE/MS à época, em 08/03/2018 e, encaminhada ao Secretário de Atenção à Saúde, em 23/05/2018, para conhecimento e providências quanto à publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União. Em 15/10/2020, a SAES foi questionada e, em 23/10/2020, informou que “o tema foi excluído, visto que deve ser contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT da Dor Crônica. Cabe registrar que o assunto já foi acertado com a Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia e Inovação em Saúde - DGITS/SCTIE em 21/8/2019”.
- Protocolo de Uso - Profilaxia Primária para Hemofilia: O protocolo foi elaborado pela área técnica (Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados), apreciado pelo Plenário da Conitec na Reunião Ordinária de dezembro de 2019. O documento foi disponibilizado para Consulta Pública até 30/01/2020. O material recebido foi encaminhado para análise da área técnica e, até a presente data, não houve o retorno das contribuições recebidas durante a consulta pública para retorno do tema ao Plenário da Conitec. Em 15/10/2020, a SAES foi questionada sobre a previsão de análise, mas não houve resposta.

A representante da SAES no Plenário da Conitec foi questionada sobre a atualização do cenário apresentado. Sobre o PCDT de LMC adulto, informou que a inclusão dos exames na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS tem publicação prevista para ocorrer em 2020, com efeitos operacionais e financeiros dos exames para janeiro de 2021. Após a inclusão, o documento deverá ser publicado. Em relação ao PCDT da Retinopatia Diabética, informou que não houve remanejamento possível para absorver os impactos do exame e do tratamento e que a publicação do documento será prorrogada. Para os PCDT - imunossupressão no transplante cardíaco e imunossupressão no transplante renal informou que as publicações estão atrasadas devido à mudança do portal do Ministério da Saúde, mas há previsão de publicação ainda em 2020 ou em janeiro de 2021. Quanto ao PCDT do Linfoma de Hodgkin, há previsão de publicação em 2020, com previsão de efeitos operacionais e financeiros para janeiro de 2021.

Quanto ao PCDT da Epilepsia, informou que, ao se proceder à priorização dos remanejamentos orçamentários para viabilizar a oferta efetiva do que é de sua competência, a SAES verificou que o impacto financeiro do exame de estimulação do nervo vago era superior ao previsto pela Conitec, impossibilitando a inclusão desse procedimento na Tabela.

Para as Diretrizes Brasileiras para o tratamento não cirúrgico das osteoartrites de joelho e quadril, afirmou que a SAES nunca concordou com esses protocolos e ressaltou que sua inclusão no PCDT de Dor Crônica foi uma decisão da Conitec. Por fim, em relação ao Protocolo de Uso Profilaxia Primária para Hemofilia, a representante da SAES informou que esse retorno tem sido cobrado da Área Técnica.

A SAES também incluiu na lista de documentos que aguardam publicação o PCDT da Hiperplasia Adrenal Congênita, o qual não foi publicado pela inexistência de registro válido do ciplonato de hidrocortisona junto à Anvisa.

Por fim, o Plenário da Conitec deliberou favoravelmente à proposta de incorporação dos temas da Diretriz Brasileira para o Tratamento não cirúrgico da Osteoartrite de Quadril e da Diretriz Brasileira para o Tratamento não cirúrgico da Osteoartrite de Joelho ao PCDT de Dor Crônica, uma vez que a deliberação não foi realizada à época que a discussão foi realizada.

### **Retificações do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas de Epidermólise Bolhosa**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida foi publicado pela Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 11, de 26 de junho de 2020. No dia 06/07/2020, a DEBRA Brasil apresentou contestação a 17 trechos do documento publicado. De modo a discutir os pontos contestados, houve uma Reunião Extraordinária da Subcomissão Técnica de PCDT, em 30/07/2020, envolvendo representantes do DGITIS, da SAES e da DEBRA Brasil. Após a análise conjunta do PCDT, 14 pontos (74%) foram acatados e resultaram em retificação do documento; em 03 (três) pontos, não houve consenso e, para 02 (dois) pontos, havia necessidade de informações complementares da DEBRA, as quais não foram recebidas até o momento. Para os cinco pontos em que não houve consenso ou ficaram pendentes de informações complementares, manteve-se a redação do PCDT vigente. As alterações realizadas foram:

Introdução: O texto foi complementado quanto à adoção de conduta adequada pela equipe responsável pelo atendimento inicial na fase neonatal, com encaminhamento para a rede assistencial e serviços especializados apenas após as medidas iniciais apropriadas e estabilização do paciente.

Diagnóstico clínico: Fonoaudiólogo e psicólogo foram incluídos na equipe multidisciplinar responsável pela avaliação do paciente.

Diagnóstico Laboratorial: O fluxograma apresentado no documento foi contestado, mas não foi alterado, pois o algoritmo já contempla os exames necessários para o diagnóstico laboratorial dos casos suspeitos (exames histopatológicos e sequenciamento genético).

Cuidados gerais: Incluído trecho relativo aos curativos (“recomenda-se que todo procedimento a ser realizado em bebês que apresentem bolhas que envolvem dedos das mãos e pés, utilizar curativos dito especiais para evitar a formação de sinequias e





fusão dos dedos”). Na indisponibilidade destes curativos, o texto do protocolo deixa claro o uso das coberturas a base de vaselina como uma opção. Recomenda ainda que as bolhas devem ser drenadas com agulha estéril, de acordo com orientação de profissional da saúde, de forma asséptica, para alívio da dor, prevenção do aumento do tamanho da bolha e diminuição do risco de infecção. Ressalta-se que, à 82ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, houve uma pauta específica para curativos e, portanto, no PCDT, prevaleceram as orientações do Plenário. Houve consenso de que todos os itens necessários já estavam contemplados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS.

Cuidados oftalmológicos: Acrescentou-se a informação que colírios e pomadas à base de corticoide não são recomendados, pois podem agravar a fragilidade da mucosa oftálmica.

Nutrição em recém-nascidos e lactentes: Foi solicitada a inclusão de trecho que informasse que “o consumo de produtos ultraprocessados devem ser desencorajados pelo seu baixo valor nutricional, alto teor de sódio e prejuízos à saúde. As orientações sobre os tipos de alimentos adequados para suprir as necessidades nutricionais devem seguir as mesmas dadas à população geral e podem ser encontradas no Guia Alimentar para a População Brasileira”. Esse item foi acatado.

Tratamento medicamentoso: Foi incluído o seguinte trecho: “Em caso de infecções extensas ou sistêmicas pode ser necessário tratamento sistêmico com antibióticos por via oral ou intravenosa, de acordo com o tipo de agente patológico e da apresentação clínica do paciente (8, 9). Caso seja identificada infecção da cavidade bucal por *Candida sp*, solução oral de nistatina pode ser recomendada”.

Monitoramento: Foi incluída a informação de que o “acompanhamento e frequência de consultas por psicólogo e pediatra deve ocorrer de acordo com a necessidade e por fonoaudiólogo de forma semanal”.

Exames Laboratoriais: Foram acrescentadas as dosagens de glicose e triglicerídeos.

Apêndice metodológico: A DEBRA questionou os métodos de busca de evidências e apresentou evidências sobre curativos com grande heterogeneidade de tecnologias. Esse item foi discutido no Plenário da Conitec e houve recomendação de que permanecesse a disponibilização como procedimento e não por insumos específicos.

Após a apresentação, a SAES complementou que já recebeu a nova versão do PCDT, mas aguarda a migração do portal saúde para publicação. Também registrou que, no Apêndice I, consta a recomendação da Conitec para que se pautasse a elaboração dessa nova versão em procedimentos já existentes, adequando sua descrição e os atributos necessários. A SAES informou que fez ampla revisão de todos os procedimentos e incluiu os códigos da CID-10 referentes à Epidermólise Bolhosa e seus subtipos (Q81.0, Q81.1, Q81.2, Q81.8 e Q81.9) ao procedimento já existente de “Tratamento de afecções bolhosas” (03.03.08.004-3), conforme Portaria SAES/MS nº 1.095, de 25/11/2020. Também ressaltou que, no final de 2019, as coberturas/curativos foram discutidas pelo





Plenário da Conitec e decidiu-se não dar continuidade à avaliação dos Pareceres Técnico-Científicos devido à diversidade de curativos/coberturas existentes e por se tratar de um insumo utilizado em domicílio, cuja logística e acompanhamento seriam complexos. Por fim, informou que, conforme a Portaria SAES/MS nº 526, 24/06/2020, foi incluído na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS o procedimento “Curativo especial” (03.01.10.027-6), específico para seu tratamento clínico.

**Implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.**

**Tecnologia:** Implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel (IMPLANON NXT®).

**Indicação:** Prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.

**Demandante:** Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação do tema foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde e por representantes da empresa demandante.

**ATA:** Inicialmente, foi informado que a pauta tinha como objetivo a apreciação da população em idade fértil que mais se beneficiaria com o implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel, caso este método fosse incorporado no SUS, segundo delineamento realizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde e pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde, para uma posterior recomendação preliminar. De acordo com o levantamento apresentado, a população proposta seria compreendida por: usuárias de drogas; mulheres em situação de rua; mulheres com HIV; mulheres em uso de medicamentos com potencial teratogênico ou com grande potencial para serem prejudiciais ao feto; mulheres privadas de liberdade; e trabalhadoras do sexo. Foi informado também que o quantitativo desta população ainda não tinha sido enviado para o DGITIS/SCTIE, o que impossibilitou o cálculo de um novo impacto orçamentário. Diante do exposto, o Plenário discutiu novamente o tema e algumas questões foram enfatizadas: (i) os aspectos relacionados com a aquisição, a distribuição e o consumo dos métodos contraceptivos no SUS; (ii) que o implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel seria uma opção a mais junto aos métodos já disponíveis no SUS; (iii) que o implante de etonogestrel já está disponível em alguns estados e municípios do País por meio do SUS; (iv) a questão social relacionada com a sexualidade; (v) o desafio de se lidar com a população que mais poderia se beneficiar com a incorporação do implante contraceptivo e com os projetos voltados para o acolhimento e o acompanhamento dessas mulheres; e (vi) a dificuldade de se incorporar o implante de etonogestrel para toda a população adulta em idade reprodutiva, de acordo com a demanda proposta pela empresa. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.



**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos. Considerou-se que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel, mas que a ampla população proposta pelo demandante juntamente com o impacto orçamentário estimado dificultaria a incorporação desta tecnologia no SUS.

**Broncodilatador antagonista muscarínico de longa ação (LAMA) + agonista beta2 adrenérgico de ação longa (LABA) para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.**

**Tecnologia:** Broncodilatador antagonista muscarínico de longa ação (LAMA) + agonista beta2 adrenérgico de ação longa (LABA).

**Indicação:** Tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Especialistas da reunião de escopo da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC e representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do plenário consideraram os benefícios das associações de antagonistas muscarínicos de longa duração com beta-agonistas de ação prolongada (LAMA/LABA) frente às tecnologias disponíveis no SUS. Também consideraram que não há evidência de diferença de segurança e eficácia entre os medicamentos dentro da mesma classe, portanto questões econômicas foram consideradas para a recomendação preliminar de incorporação de um tratamento específico. Outro ponto de discussão foi sobre os dados de monitoramento que sugeriram que pacientes com regimes de dose separadas, ou com dose fixa combinada com dose separadas, apresentam risco menor de óbito em relação aos pacientes com regime de dose fixa combinada, com significância estatística. Com base nessas observações, os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar da incorporação do umeclidínio para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que no momento é o LAMA de menor custo de tratamento. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 52/2020:** Disponibilizada no período de 19/09/2020 a 29/10/2020.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 52/2020:** Feita por técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, representante da SES-SP e membro da plenária representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde-CONASS.



**ATA:** Os técnicos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) iniciaram a apresentação mostrando que a recomendação inicial da Conitec foi de incorporação do umeclidínio para o tratamento de pacientes com DPOC. A Consulta Pública (CP) ficou disponível do dia 29/09/2020 a 29/10/2020 e foram recebidas 1.625, sendo 1.195 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 430 pelo formulário para contribuições de experiência e opinião. A indústria Boehringer Ingelheim, fabricante dos medicamentos Spiriva® (brometo de tiotrópio) e do dispositivo inalatório Respimat®, participou da CP apresentando uma proposta de acordo comercial para compra centralizada, com volume mínimo de compra de 684 mil caixas por ano, com desconto de 55% sobre o Preço Fábrica (PF), fazendo com que o tratamento mensal com tiotrópio por paciente chegasse ao valor de R\$ 126,14. A empresa GlaxoSmithkline LTDA, fabricante dos medicamentos Trelegy® (fluticasona/umeclidínio/vilanterol), Anoro Ellipta® (umeclidínio/vilanterol) e Vanisto® (umeclidínio) e do dispositivo Ellipta® apresentou uma proposta de preço para o Vanisto® (umeclidínio) com desconto de 46,2% no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, correspondente a R\$ 56,43 para o tratamento mensal, no Trelegy Ellipta® (fluticasona/umeclidínio/vilanterol) um desconto de 65,2% no PMVG 18%, correspondente a R\$ 70,00 para o tratamento mensal e no Anoro Ellipta® (umeclidínio/vilanterol) um desconto de 69,8% no PMVG 18%, correspondente a R\$ 70,00 para o tratamento mensal. Dessa forma, a análise de impacto orçamentário foi refeita pelos técnicos do HAOC, mantendo as mesmas premissas da análise anterior, porém, com os novos preços propostos pelas empresas, sendo o impacto orçamentário incremental, em cinco anos, de R\$ 53.457.360,99 quando o LAMA/LABA de escolha é o dispositivo associado dose fixa umeclidínio/vilanterol, de R\$ 217.010.191,69 quando o LAMA de escolha, foi o tiotrópio isolado e de R\$ 137.541.125,43 quando o LAMA de escolha foi o umeclidínio isolado. Assim, mesmo com os descontos aplicados para os medicamentos, o LAMA mais atrativo continuou sendo o umeclidínio, e a incorporação dos LAMA/LABA em dispositivo único proporciona menor impacto financeiro em relação aos dispositivos isolados separados. Posteriormente, o representante da plenário do CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) apresentou alguns dados de experiências dos Estados brasileiros sobre a DPOC, relatando que a metade deles apresenta protocolos estaduais, 50% tinham o tiotrópio incorporado, que apenas um estado usa dispositivos LAMA/LABA associados e que majoritariamente não há acompanhamento, pelas secretarias estaduais de saúde, dos pacientes em uso dos LAMA/LABA. Foi ressaltado também que o tiotrópio é o principal LAMA/LABA judicializado e que as secretarias estaduais sugeriram a incorporação da classe terapêutica, sendo a escolha do medicamento a cargo dos Estados. A seguir, uma representante da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo expos que o Estado tem protocolo para DPOC há mais de 13 anos e que, conforme a entrada no mercado de dois novos LAMA, os mesmos foram incorporados visando a uma concorrência entre os três LAMA, sendo que, atualmente, mais de 90% dos pacientes estão em uso do tiotrópio, com relatos informais mostrando a dificuldade da mudança do tiotrópio para o glicopirrônio ou umeclidínio. Assim, o impacto orçamentário com a DPOC é muito alto, mesmo após a redução do preço do tiotrópio, acordado com a indústria fabricante do medicamento. Assim, a representante manifesta



o interesse da rediscussão da abertura para a incorporação da classe terapêutica, ao invés da incorporação apenas do umeclidínio, sendo que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) poderia ter um algoritmo para o uso, com acompanhamento farmacoterapêutico da utilização de cada um deles. Os membros da Plenária ressaltaram que não há evidência científica sobre a superioridade do tiotrópio frente aos demais LAMA. Também foi discutido que incorporar a classe terapêutica e deixar a escolha do medicamento a cargo dos Estados poderia ocasionar o maior uso do medicamento mais caro, sendo que não há evidência científica de superioridade dele frente aos demais. Dessa forma, alguns membros da plenária sugeriram que o PCDT deveria estratificar os pacientes pelo grau da doença, fazendo com que apenas os casos mais graves e os pacientes com dificuldade de uso dos inaladores fossem elegíveis ao tiotrópio. Foi discutido também que o umeclidínio isolado apresenta como benefício a poder associar-se a diferentes LABA ou corticosteroides; contudo, o dispositivo de dose fixa associada de umeclidínio/vilanterol se apresentou mais econômico que o umeclidínio isolado. Foi lembrado ainda que, em um levantamento anteriormente realizado pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES, foi relatado que a associação poderia gerar maior mortalidade; contudo, o estudo mostrou a associação atualmente disponível no SUS, LAMA com corticosteroides, sendo que este último está associado com maior frequência de pneumonias, concluindo que, para a associação LAMA/LABA, não há evidência científica relatando problemas de segurança. Membros do plenário arguíram também que a judicialização não pode ser parâmetro de evidência para a incorporação. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do brometo de umeclidínio + trifenato de vilanterol, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e recomendar a incorporação do brometo de tiotrópio + cloridrato de olodaterol para o tratamento de pacientes com alto risco (C e D) e graves e muito graves (estágio 3 e 4) com doença pulmonar obstrutiva crônica e demais critérios definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 585/2020.

### **Informe - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia – nova proposta de redação sobre o uso do Levetiracetam para a indicação de Microcefalia decorrente de vírus Zika.**

O tema é decorrente da necessidade de alinhamento de documentos técnicos e questionamentos apresentados, que versam sobre a indicação de uso do medicamento Levetiracetam apenas para crianças com microcefalia decorrentes de infecção pelo vírus Zika que apresentam episódios de crises convulsivas.

No Relatório de Recomendação e deliberação final, os membros da CONITEC, presentes à 57ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de julho de 2017, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso do medicamento Levetiracetam para o

tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia decorrente de infecção pelo vírus Zika, e a Portaria tornou pública a decisão de incorporar o Levetiracetam para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sem especificar as causas.

As orientações contidas nos documentos quanto ao uso do medicamento e circunstâncias em que deve usado acarretaram dúvidas e contestação dos profissionais da saúde, sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia, ressaltando que “Não é possível atestar que a criança com microcefalia desenvolveu a doença pela infecção com Zika vírus ou outra condição congênita”, conforme citado no Ofício Nº 545/2020/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS encaminhados pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Com base nas deliberações e contestação apresentadas sobre a restrição do acesso ao tratamento previsto no protocolo da epilepsia, no qual há a vinculação da utilização do medicamento mediante a comprovação de microcefalia causada pelo vírus Zika, o tema em questão foi discutido à 81ª reunião da Subcomissão Técnica de PCDT.

A situação apresentada suscitou por parte da CPCDT a necessidade de solicitar à Coordenação de Avaliação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologia em Saúde (CMATS) uma reavaliação do texto do Relatório de Recomendação e contexto específico dessa população, considerando que os documentos relacionados à incorporação do medicamento definem a incorporação do Levetiracetam para pacientes com microcefalia decorrente de infecção pelo vírus Zika; no entanto a portaria de publicação da incorporação apenas menciona o uso para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia.

Com base em alguns pressupostos, a CMATS realizou uma atualização do impacto orçamentário aplicando os mesmos parâmetros utilizados no Relatório de Recomendação. Os preços dos medicamentos foram atualizados conforme os dados disponíveis no Banco de Preços em Saúde, bem como a população-alvo foi estimada agora com base em dados da SVS, do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Após análise de sensibilidade realizada pela CMATS, foi possível ter um novo perfil de paciente médio: 12,75 kg; adotando as posologias médias previstas no PCDT, sendo Levetiracetam - 20mg/kg em duas tomadas ao dia e Carbamazepina - 22,5mg/kg em duas tomadas ao dia e o impacto orçamentário em 2020 (comparado com o impacto orçamentário apresentado no Relatório de Recomendação nº 289), observou-se um decréscimo, totalizando o valor de R\$ 1.024.816,86.

Assim, com base nas informações levantadas, concluiu-se que, independentemente do tamanho da população elegível, que vem apresentando forte redução pós-período da epidemia pelo vírus Zika, o grande determinante do impacto orçamentário da ampliação do uso do Levetiracetam pode ser atribuído aos preços dos medicamentos em comparação, associado à posologia recomendada. Portanto, a ampliação do uso proporcionará facilidade na prescrição do medicamento, melhorando a qualidade de



vida das famílias, bem-estar esse que não é valorado no impacto orçamentário, mas que é de grande importância social.

Após ampla discussão sobre o tema em questão, em especial sobre o código da CID, especificação de tipo de crise e medicamentos utilizados, o plenário compreendeu que a citação da qualificação “decorrentes de vírus Zika” restringe o uso para essa população, confrontando com outras orientações sobre o uso do medicamento independente da causa da doença. Assim, o plenário acatou a sugestão de alterar o texto do PCDT para o uso do termo microcefalia sem a necessidade do trecho “decorrentes de vírus Zika”.

### **Informe - Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida – ICFER**

As Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida – ICFER foram aprovadas à 73ª reunião da Conitec, realizada nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, e publicadas em Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 17, de 18 de novembro de 2020. Neste sentido, a técnica da CPCDT/DGITIS/SCTIE apresentou um informe sobre o relatório de Recomendação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida – ICFER. Conforme a apresentação, durante o período de elaboração das referidas Diretrizes, entre os anos de 2016 e 2018, novas tecnologias surgiram. Entre elas, uma tecnologia (sacubitril/valsartana) demandada pela Novartis em 03/08/18, que até então tinha recomendação preliminar de não incorporação no SUS, foi incorporada conforme a recomendação da Conitec à sua 77ª reunião, em 08 e 09 de maio de 2019, e Portaria SCTIE/MS nº 40, de 09/08/2019. Diante da situação, a SAES/MS foi informada para publicação da portaria conjunta das referidas diretrizes e o novo medicamento incorporado no SUS. Entretanto, diante da divergência entre o Relatório de Recomendação (sem a tecnologia posteriormente incorporada no SUS) e as diretrizes publicadas (com a inclusão da tecnologia sacubitril/valsartana), foi sugerida a inclusão de uma nota explicativa no Relatório de Recomendação, esclarecendo o contexto das publicações e validando o conteúdo e estrutura do Relatório de Recomendação. Posto isto, o representante do DGITIS se posiciona de acordo, bem como o representante da SAES, que ressalta que a nota explicativa dá maior transparência ao processo. Além disso, a SAES relata que, diante do processo de migração do site do Ministério da Saúde, algumas páginas estão inacessíveis, o que dificulta o acesso aos PCDT, e propõe que os PCDT integrem a página da CONITEC temporariamente, com destaque para os PCDT que tiveram publicação ou alguma retificação no ano de 2020. Também, a SAES apontou que o tempo demandado para publicação das referidas Diretrizes decorreu de dúvidas e dificuldade quanto ao impacto financeiro das tecnologias incluídas (dosagem de peptídeos natriuréticos) e a incorporação da sacubitril/valsartana.



**Apreciação inicial do Protocolo de Uso do sirolimo para Linfangioleiomiomatose (LAM)**

**Solicitação:** Elaboração

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

**Recomendação inicial:** Os membros presentes à 93ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo de Uso do Sirolimo para Linfangioleiomiomatose.

**Apreciação inicial do PCDT:** O documento foi apresentado por técnica da Coordenação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT). Uma representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) solicitou a inclusão do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) no Protocolo. Um representante do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF/DAF/SCTIE) relatou que, para a disponibilização do medicamento por este Componente, precisam ser cumpridos os critérios estabelecidos na Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, que são: a decisão de incorporação; a pactuação do financiamento; e a versão final do PCDT. A falta do PCDT para o uso de sirolimo em LAM não é necessariamente um impeditivo para a aquisição do sirolimo pelo Ministério da Saúde; contudo, o fornecimento pelo CEAF identifica como obrigatória a existência do PCDT. Foram mencionados outros casos similares e solicitada a reflexão frente a obrigatoriedade do PCDT. A representante da SAES explicou que no caso do sirolimo em LAM, assim como outros casos de tecnologias específicas, não se faz necessário elaborar um PCDT, mas um protocolo de uso, e que o limitante está no título dado ao requisito na portaria (PCDT), pois não está considerando adequadamente outros documentos que atendem à necessidade (como protocolo de uso, diretrizes diagnósticas e terapêuticas ou diretrizes brasileiras ou nacionais). Não havendo mais observações, decidiu-se que até o presente momento será utilizado o título de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (uso do sirolimo em LAM) e que o tema dos protocolos de uso deverá ser discutido em outro espaço.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a o encaminhamento à consulta pública com parecer favorável à aprovação do Protocolo de Uso do sirolimo para Linfangioleiomiomatose (LAM).

**Tafamidis meglumina para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.**

**Tecnologia:** Tafamidis meglumina.

**Indicação:** Pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade.



**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

**Origem da demanda:** Ampliação de uso.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação do tema foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** A técnica do DGITIS contextualizou a demanda e a condição clínica que caracteriza a cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR) de dois fenótipos, selvagem e hereditária, e a classificação NYHA (*New York Heart Association*) utilizada para a classificação de sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca. Sobre o tratamento recomendado para a condição, na prática clínica, quando o diagnóstico é confirmado, o paciente é avaliado para transplante de fígado, medida que deve ser tomada apenas no estágio inicial da doença. A análise crítica da síntese de evidências consistiu na inclusão de dois estudos, um randomizado de fase III e um estudo aberto de fase II. O estudo clínico de fase III comparou a eficácia e segurança de tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR (selvagem ou hereditária) em pacientes adultos com o placebo. O grupo de pacientes tratados com o medicamento mostrou superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento em relação ao grupo placebo. Também foi observada redução do número de hospitalizações em pacientes com classe funcional NYHA I ou II e redução do declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos) e da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, quando comparado com placebo. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo, com menor taxa de descontinuação do uso deste medicamento. Todos os pacientes (n = 31) experimentaram um ou mais eventos adversos (EA) durante o estudo, sendo os mais frequentes: sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, agravamento da insuficiência cardíaca e edema. De acordo com a avaliação econômica apresentada, o tafamidis meglumina resultou em ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) a partir de custo incremental de R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87, respectivamente, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos. Já a análise do impacto orçamentário (AIO) resultou em



um impacto de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano e, em um horizonte de temporal de cinco anos, um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,46 bilhão. Outra técnica do DGITIS apresentou o Monitoramento do Horizonte Tecnológico, tendo sido detectadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos. O acoramidis é um estabilizador de transtirretina para o potencial tratamento oral de cardiomiopatia amiloide e polineuropatia associadas à transtirretina. Já os medicamentos eplonterseno, patisirana e vutrisirana são silenciadores gênicos, que agem inibindo o gene TTR consequentemente inibindo a transtirretina e a deposição de proteína amiloide. Em sequência, foi dada a palavra à Senhora Luciana, paciente-testemunho convidada a dar o seu relato de experiência com a CM-TTR. Ela discorreu sobre a sua experiência no tratamento de seus familiares, mãe, tios e primos, que foram diagnosticados com a doença hereditária e foram submetidos a tratamento com tafamidis meglumina 20mg. No seu testemunho, ela disse acreditar que a dosagem de 20 mg de tafamidis não é efetiva para o tratamento, pois, mesmo somado a outras intervenções como marca-passo e medicamentos de suporte, a progressão da doença não teve redução significativa, quanto era esperado para os seus familiares, quando do início do tratamento. Ambos os familiares também foram submetidos a tratamentos experimentais anterior ao uso do tafamidis meglumina, um dos seus familiares, que reside nos Estados Unidos, faz uso da tecnologia inotersen, as outras tecnologias utilizadas não foram nomeadas no relato. Os membros do plenário concordaram que o relato da paciente-testemunho representa um caso mais grave da doença, cerca de 10% dos casos consistem em CM-TTR hereditária e, portanto, a representatividade do relato deve ser analisada com cautela. Em discussão dos membros do Plenário, a evidência apresentada foi considerada com risco de viés baixo, avaliação que difere do risco de viés apresentado no relatório, que por outro lado engloba desfechos primários e secundários, o que foi indicado como inadequado. A limitação amostral para pacientes de 60 anos também foi questionada entre os membros do plenário, isto porque a progressão da doença se inicia a partir de casos de pacientes com 40 anos de idade. Para este problema, foi sugerido que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença fossem revisados e este requisito analisado



de acordo com as evidências científicas. A mortalidade, desfecho primário da análise crítica apresentada, foi considerado adequado; portanto, os vieses indicados no relatório para os desfechos secundários não foram atrelados ao desfecho primário. Houve consenso de que o custo proposto para incorporação da tecnologia é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas, ainda que seja uma condição clínica rara e não há outros estudos para análise. Foi sugerida correção do relatório no tópico relacionado ao risco de viés, o que deverá ser acatado pelos técnicos do DGITIS responsáveis pela elaboração do relatório de análise crítica do tema. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tafamidis meglumina para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

### **Lisdexanfetamina e metilfenidato para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).**

**Tecnologia:** Lisdexanfetamina (LDX) e Metilfenidato (MPH).

**Indicação:** Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

**Demandante:** Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação do tema foi feita por pesquisadora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Inicialmente, a pesquisadora do HAOC declarou seus conflitos de interesse. Em seguida, a representante do HAOC iniciou sua apresentação informando que se tratava da apreciação inicial dos medicamentos LDX e MPH para pacientes entre 6 (seis) e 17 (dezessete) anos de idade. A demanda foi resultado da reunião de escopo, realizada em 08 de outubro de 2019, para a elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do TDAH. Esta contou com a participação de especialistas, representantes do DGITIS/SCTIE e metodologistas do HAOC. Posteriormente, foram apresentados os dados acerca da definição da doença; sinais e sintomas; diagnóstico, o



tratamento psicoterapêutico atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) e a falta de tratamento medicamentoso; foram também apresentadas as formulações dos psicoestimulantes disponíveis no Brasil e as respectivas fichas técnicas das tecnologias. Depois, os resultados da revisão sistemática, avaliação econômica (AE) e análise de impacto orçamentário (AIO) foram apresentados. A busca recuperou 27 (vinte e sete) ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo que 17 ECR compuseram a meta-análise em rede. Os estudos avaliaram os seguintes desfechos: melhora clínica pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I) e os eventos adversos gerais. Os ECR incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0). No geral, os estudos apresentaram alto risco de viés. Para o desfecho melhora clínica (CGI-I), cerca de 10 (dez) estudos foram incluídos na meta-análise em rede, e os resultados demonstraram que, tanto para comparações diretas quanto indiretas, houve superioridade dos quatro tratamentos ativos (MPH nas apresentações de liberação imediata e de liberação prolongada [sistemas OROS® e SODAS®] ou LDX) em relação ao placebo. Para o desfecho de eventos adversos gerais, também foram incluídos 10 (dez) estudos na meta-análise em rede, e os resultados demonstraram que o placebo e o MPH de liberação imediata foram superiores à LDX, com menor risco de eventos adversos gerais. A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica e para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi muito baixa. Foi realizada uma AE do tipo análise de custo-minimização (ACM), comparando as tecnologias LDX, MPH de liberação imediata e MPH de liberação prolongada (sistemas OROS® e SODAS®), na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 12 meses. A ACM evidenciou que os LDX e MPH de liberação prolongada, quando comparados ao MPH de liberação imediata, resultaram em custos incrementais anuais de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para os preços Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Na comparação entre LDX e MPH de liberação prolongada, o tratamento com a LDX agregou custo incremental de R\$ 1.087,70, considerando-se a mesma fonte de custos. A AIO do caso-base, com dados da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, extrapoladas para o Brasil, evidenciaram que o impacto



orçamentário seria de R\$ 18.921.610,40 para o MPH de liberação imediata; R\$ 96.239.225,31 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 144.848.189,95 para a LDX; e de R\$ 113.200.817,85 para os quatro medicamentos. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de MPH como primeira linha de tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes com TDAH, com sugestão de troca para LDX em caso de melhora insuficiente de sintomas após seis semanas de tratamento em doses ótimas. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomendou a incorporação da LDX. Agências de ATS da Suécia, Finlândia e Suécia também foram pesquisadas, mas não foram encontradas avaliações destas tecnologias. Por fim, os membros da comissão discutiram amplamente todos os pontos apresentados pela metodologista do HAOC acerca das quatro apresentações LDX, MPH de liberação imediata e MPH de liberação prolongada (sistemas OROS® e SODAS®) para o tratamento de TDAH. Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável a incorporação dos medicamentos lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.