

## Ata da 95ª Reunião da Conitec

### Membros do Plenário – 3 de março de 2021

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

**Ausentes:** Anvisa, 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 94ª reunião da Conitec

#### **Teste diagnóstico, *point of care*, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CrAg LFA) para o diagnóstico de criptococose no Brasil.**

**Tecnologia:** Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA).

**Indicação:** Diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*).

**Demandante:** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

**Origem da demanda:** Incorporação.

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

**ATA:** A técnica da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) contextualizou a solicitação de incorporação do teste, justificada como relevante estratégia de triagem e tratamento preemptivo da infecção criptocócica e consequente redução dos casos de meningite criptocócica entre pacientes vivendo com HIV (PVHIV). Em seguida, a técnica do DGITIS contextualizou a demanda, discorrendo sobre os aspectos clínicos

da infecção criptocócica e os métodos diagnósticos utilizados na prática clínica. Foi apresentada a ficha técnica da tecnologia em avaliação, bem como o preço com que os testes são comercializados: R\$ 1.500,00 o kit com 50 tiras para diagnóstico. Para apresentação das evidências científicas, foram desenvolvidas duas perguntas de pesquisa: 1) O teste CRAG-LFA é sensível e específico na detecção da infecção por *Cryptococcus* de PVHIV com células CD4+  $\leq 200$  cél/mm<sup>3</sup> comparado ao teste de aglutinação do látex? 2) O teste CRAG-LFA é sensível e específico no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, se comparado ao teste de aglutinação do látex e tinta da China, em amostra de líquido? Para a Pergunta 1, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no rastreio da infecção criptocócica foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%, em relação ao teste de aglutinação por látex (CRAG-LA). Já a sensibilidade combinada dos dois estudos primários incluídos foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Para a Pergunta 2, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. A sensibilidade combinada dos três estudos primários meta-analisados foi de 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100), em relação ao teste de tinta da China. A análise de custo-efetividade mostrou que os dois testes, CRAG-LA e CRAG-LFA, são custo-efetivos, dominando a alternativa tinta da China e o cenário de não realização da detecção. Para o diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, o uso do teste diagnóstico CRAG-LFA revelou-se custo-efetivo comparado ao teste CrAg-LA, e ao teste tinta da China. A análise de impacto orçamentário (AIO) mostrou que, para a Pergunta 1, a incorporação de LFA teria um custo adicional de aproximadamente 52,7 milhões de reais. Para a detecção em PVHIV CD4  $\leq 200$  cél/mm<sup>3</sup> assintomáticos, ocorreria uma economia da ordem de 55 milhões de reais em cinco anos. Ou seja, em cinco anos haveria 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27. Isto porque, para uma coorte de 45.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite de aproximadamente 174 milhões de reais. Empregando-se o método da demanda aferida, horizonte temporal de 5 anos,

assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o CRAG-LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do teste teria um custo adicional de aproximadamente de 52 milhões e setecentos mil reais. Para efeito de comparação, estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PVHIV CD4 $\leq$  200 cél/mm<sup>3</sup> assintomáticos. Nesse contexto, ocorreria uma economia de gasto em cinco anos. Durante discussão da matéria, os membros do plenário concordaram que o teste diagnóstico é custo-efetivo, de acordo com as análises apresentadas; tem baixo impacto orçamentário; e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação prática, superando os testes já disponíveis, apresentados como comparadores na análise de evidências. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, do teste point of care de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreio de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+  $\geq$ 200 células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+.

**Flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.**

**Tecnologia:** Flucitosina.

**Indicação:** Meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

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

**Origem da demanda:** Incorporação.

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

**ATA:** A técnica da SVS iniciou a apresentação descrevendo a doença, sua epidemiologia e pontuou que a flucitosina já esteve incorporada no SUS para a meningite

criptocócica. Entretanto, foi excluída da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) em 2006 devido à retirada de registro sanitário no Brasil e ao surgimento de outros medicamentos considerados mais eficazes na época. Recentemente, a SVS verificou que novos estudos têm demonstrado a eficácia de flucitosina, associada à anfotericina B, frente às demais alternativas terapêuticas da meningite criptocócica, o que fez com que sua reincorporação fosse pleitada à Conitec. Em seguida, o técnico do DGITIS apresentou as evidências clínicas e econômicas para a incorporação da flucitosina no SUS. Ressaltou-se novamente que o medicamento atualmente não possui registro sanitário no Brasil e, por isso, foram utilizados os dados da bula norte-americana e o preço praticado no mercado varejista americano. A busca na literatura resgatou uma revisão sistemática com meta-análise em rede da colaboração Cochrane, de 2018, que demonstrou que o esquema de anfotericina B e flucitosina (durante uma ou duas semanas de utilização) é mais eficaz que a monoterapia com anfotericina B, ao reduzir o risco de morte, e tão seguro quanto. Apesar da certeza de a evidência ser considerada baixa, ponderou-se que um dos motivos para essa avaliação foi por ter se tratado de uma evidência indireta, já que a revisão sistemática analisada tinha como população os pacientes HIV-positiva, enquanto objetiva-se a incorporação de flucitosina para toda a população acometida por meningite criptocócica. Entretanto, foi salientado que boa parte da população que acaba contraindo meningite criptocócica é HIV-positiva, justamente por estar suscetível à doenças oportunistas como essa. A partir da avaliação econômica, verificou-se que o parâmetro que mais impactou na análise foi o custo da flucitosina, o que era esperado já que se considera que este está superestimado por conta de sua origem e por ser um medicamento que se associa ao atual tratamento, com anfotericina B. Na análise do impacto orçamentário, estimou-se um valor entre R\$ 47.479.353,39 e R\$ 150.876.190,08 ao final de cinco anos (2021 a 2025), a depender da duração do tratamento. Após a apresentação, os membros do Plenário questionaram o motivo de a SVS objetivar a utilização de flucitosina, associada a anfotericina B, durante duas semanas, sendo que o tratamento com uma semana se mostrou mais eficaz e com menor custo. Assim, foi respondido que a utilização em duas semanas é preconizada mundialmente. Além disso, a SVS informou que a

disponibilização da flucitosina e o acompanhamento desses pacientes se darão por meio do sistema de informação que está sendo desenvolvido, com funcionamento similar ao SITETB para tuberculose no SUS. Ao final, os membros da Conitec consideraram que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

#### **Tenofovir Alafenamida (TAF) para tratamento da hepatite B.**

**Tecnologia:** Tenofovir alafenamida.

**Indicação:** Tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** 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:** As informações adicionais, solicitadas na 94ª reunião da Conitec a respeito do impacto orçamentário, foram apresentadas pelo técnico do DGITIS que contextualizou o conteúdo da demanda. O fabricante manteve a proposta de preços que oscilavam de U\$2.13, para a aquisição acima de 7.400.00 unidades, a U\$2.73, para aquisições acima de 3.700.000 unidades, e a U\$3.00, para aquisições acima de 1.480.000 unidades. O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado estimou um gasto adicional de R\$ 6.857.641,08 no primeiro ano e de R\$47.392.513,83 no acumulado de 5 anos de incorporação do TAF, de acordo com o preço máximo sugerido, ao estimar a variabilidade no preço médio (maior valor e menor valor). Posteriormente, a representante da SVS relatou a importância do TAF e a criação do método para

compor a AIO. Os membros do Plenário questionaram sobre o real foco de incorporação do TAF e a relação de preço do fabricante diante do entecavir. Também foi questionada a real necessidade do TAF, para os pacientes tratados com lamivudina e com eventos adversos diante do entecavir e o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Discutiu-se que a partir evidência apresentada o TAF seria a melhor opção de tratamento mesmo com alto impacto orçamentário, sendo uma opção mais conveniente para o grupo de pacientes supracitados. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada.

**Tafenoquina para o tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax* que não apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).**

**Tecnologia:** Tafenoquina (Kozenis®) e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

**Indicação:** Cura radical de malária por *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos ou mais e atividade enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática maior que 70% de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada por meio de teste rápido validado. Os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, ela apresenta dados modestos, se considerado o principal desfecho que

avalia o desempenho da tafenoquina *versus* a primaquina. Para tanto, faz-se necessária a obtenção de dados de efetividade que serão coletados após condução do estudo observacional TRuST, focalizado nas cidades de Manaus e Porto Velho.

**Consulta Pública (CP) nº 04/2021:** Disponibilizada no período de 08/02/2021 a 01/03/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 04/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 87 contribuições, sendo 32 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 55 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. O técnico apresentou que houve questionamentos relacionados à implementação do estudo, da acurácia do teste e sobre a endemicidade da malária nas cidades em que será realizado. Posteriormente, esclareceu que o estudo irá utilizar os dados secundários que serão coletados rotineiramente de todos os pacientes com malária por meio do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica para Malária (SIVEP-Malária) do Ministério da Saúde (MS). Além disso, o MS acompanhará os treinamentos e implementação do estudo durante o período de 12 meses. Quanto às cidades selecionadas, foi pontuado que Manaus e Porto Velho foram selecionadas no estudo TRuST por estarem em áreas endêmicas de malária *P. vivax* e por ter ampla e diversa rede de assistência à saúde voltada para esse agravo. A avaliação do teste G6PD apresentou valores de sensibilidade e especificidade maiores que 95%. Foi reforçado também pelo técnico que, após 12 meses, uma nova avaliação de recomendação de inclusão no SUS do medicamento e do teste G6PD será realizada incluindo os dados do estudo TRuST. Outras contribuições dadas à consulta pública foram referentes à eficácia e maior adesão ao tratamento com tafenoquina comparada a primaquina e à alta sensibilidade do teste de G6PD, apresentando alguns relatos de estudos e experiências. A maioria das contribuições de experiência e opinião foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec com a maioria dos comentários apontando para diagnóstico precoce da deficiência de G6PD, a maior segurança para o paciente para definição do melhor tratamento para malária, a redução de situações que desencadeiam hemólise e do tempo de testagem da

quantificação da enzima. Resultados falsos negativos durante hemólise aguda, na aplicação do teste de G6PD, foi o ponto negativo relatado. Os membros presentes declararam não terem conflito de interesse com a matéria. Após a apresentação do técnico, os membros do Plenário concluíram que não foram adicionadas na consulta pública referências e relatos que alterassem a recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) maior que 70%, confirmada por meio de teste rápido quantitativo de G6PD. A recomendação para incorporação do medicamento está condicionada à apresentação de dados de mundo real ao final do estudo de 12 meses. Cabe informar que não foram adicionadas à consulta pública referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 591/2021.

### **Elaboração do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular (DOM)**

**Solicitação:** Elaboração

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

**Recomendação inicial:** Os membros presentes na 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.

**Consulta Pública (CP) nº 72/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 72/2020:** Feita por técnico do Grupo Elaborador (GE) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

**ATA:** O documento foi apresentado por especialista do Grupo Elaborador (GE). Foram recebidas oitenta e oito (88) contribuições, sendo 87 (98,9%) de pessoa física, de



profissional da saúde – 45 (51,7%), de especialista no tema do protocolo – 25 (28,7%), de familiar, amigo ou cuidador de paciente – 09 (10,3 %), de pacientes – 05 (5,8%) e de interessados no tema – 03 (3,5%). Entre as contribuições de pessoa física, a maioria era de brancos, do sexo masculino, residentes nas regiões sudeste e sul do País e com idade superior a 40 anos. Das 88 opiniões fornecidas, 72 (82%) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da CONITEC, 15 (17%) avaliaram como boa e uma (1%), como muito ruim.

**Recomendação:** Os membros presentes na 95ª reunião do Plenário da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 592/2021.

#### **Exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis.**

**Tecnologia:** Dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina.

**Indicação:** Miastenia gravis.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis no Sistema Único de Saúde. Considerou-se, entre outros fatores, que o exame de avaliação de anticorpos anti-AChR possui uma maior sensibilidade diagnóstica em comparação ao exame eletroneuromiográfico, além disso que eletroneuromiografia é um exame demorado e requer um treinamento específico para sua realização. Consequentemente, o tratamento precoce da Miastenia Gravis poderia ser comprometido.

**Consulta Pública (CP) nº 68/2020:** Disponibilizada no período de 05/01 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 68/2020:** Feita por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS/ HAOC).

**ATA:** Foram recebidas nove contribuições, sendo quatro pelo formulário de experiência ou opinião e cinco pelo formulário técnico-científico. Todas elas foram enviadas por pessoa física e nenhuma encaminhou referências bibliográficas ou anexos para avaliação. Três das contribuições técnico-científicas concordaram com a recomendação da Conitec. Além disso, entre as cinco, apenas duas apresentaram comentários, enquanto as demais estavam em branco ou se referiram equivocadamente a outra tecnologia que também estava com sua CP vigente no sítio eletrônico da Conitec. Ambas as contribuições reforçaram os benefícios da tecnologia em análise. Em relação às contribuições sobre experiência ou opinião, todas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Destas, três fizeram comentários e uma estava equivocada sobre o tema. Também foram ressaltados os benefícios da tecnologia, especialmente quanto à sua importância na assistência ao paciente com Miastenia Gravis. Por fim, a colaboradora do NATS/HAOC pontuou que não foram observadas evidências científicas adicionais relativas ao tema. Isso fez com que o Plenário da Conitec concluísse que não houve contribuições que pudessem alterar a sua recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação do exame de dosagem de anticorpo antirreceptor de acetilcolina para diagnóstico de Miastenia Gravis. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 593/2021.

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

**Tecnologia:** Implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel.

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

**Origem da Demanda:** Incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos no SUS. 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.

**Consulta Pública (CP) nº 01/2021:** Disponibilizada no período de 12/01/2021 a 01/02/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 01/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 191 contribuições, sendo 119 pelo formulário de experiência ou opinião e 72 pelo formulário técnico-científico. Destas, quatro concordaram, sendo duas com comentários, com um dos participantes versando que considerar uma população em vulnerabilidade era discriminatório e que essas mulheres precisavam de outras necessidades para além do implante hormonal. Foram quatro participações que não concordavam e não discordavam, sendo três com comentários. Já entre aqueles que discordavam, 64 no total, 58 com comentários, os principais argumentos tratavam da eficácia e da segurança do implante de etonogestrel, no que tange à praticidade do método e da adesão, da gravidez não planejada e do impacto financeiro que gera ao SUS, da possibilidade de se disponibilizar o implante para uma população mais vulnerável, da necessidade de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e da relação entre planejamento familiar e saúde pública, principalmente no que se refere a custos. Com relação à participação do demandante, foi reforçado sobre eficácia, taxa de continuação e de satisfação do método; que pacientes com hanseníase precisavam de um método mais seguro, assim como indivíduos com HIV e em uso de dolutegravir, pois o implante de etonogestrel poderia apresentar interação com outros antirretrovirais. Para o demandante, o uso deste método em

mulheres em vulnerabilidade poderia significar maior eficiência no gasto público. Ressaltou-se que o implante está sendo proposto como método complementar aos que já existem no SUS e que o DIU de cobre possui muitas barreiras, principalmente quanto às necessidades de marcação de consulta e realização de exames para a sua inserção, que geralmente são aplicados por ginecologistas e obstetras, especialidades nem sempre disponíveis em todas as UBS. Em sua nova proposta de avaliação econômica (AE), considerando alguns pontos na análise crítica do dossiê, o implante continuou a ser dominante diante de todos os contraceptivos disponíveis no SUS, com exceção do DIU de cobre. Para este, houve uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 6,3 mil a R\$ 7,9 mil por gravidez evitada, valores que sofreram poucos impactos diante dos novos parâmetros. O demandante manteve cerca de 0,5% de uso do implante em sua AE, subestimando o potencial da intervenção, e que não seria recomendável imputar os custos de uma gravidez não planejada ao SUS. Foi proposto o implante para uma população vulnerável, que poderia gerar uma economia de aproximadamente R\$ 18,8 milhões ao final de cinco anos para o SUS, considerando o custo em 100% de gravidez não planejada, e de um incremento aproximado de R\$ 2 milhões ao final de cinco anos, considerando o custo em 30% de gravidez não planejada. Informou-se que, desconsiderando os custos da gravidez não planejada, este incremento poderia chegar a cerca de R\$ 11 milhões ao final de cinco anos. Além disso, foi mantido um percentual de 0,5% no cenário base de impacto orçamentário (IO), o que não é recomendável, pois o Ministério da Saúde não compra este método. Nos novos cenários, o *market share* continuou baixo durante os cinco anos, subestimando o potencial deste contraceptivo, principalmente quando se considera este método disponível no SUS. Foi apresentado também o cenário com uma população de 356.381 mulheres em vulnerabilidade delineada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), que chegaria a um incremento de aproximadamente R\$ 17 milhões, de acordo com a planilha do demandante, com uma coorte fechada e sem o custo de gravidez não planejada, e de aproximadamente R\$ 80 milhões, considerando os pontos descritos anteriormente e trabalhando com uma coorte aberta, ao final de cinco anos. Foi enfatizado que a população proposta



pelo demandante na CP representava cerca de 10% daquela população em vulnerabilidade proposta no dossiê e que a população proposta pela SVS e pela SAPS era cerca de duas vezes e meia maior que a do demandante na CP, caracterizando uma incerteza quanto a este quantitativo. Seguindo, no formulário de experiência ou opinião 16 participações concordaram com a recomendação preliminar, 12 com comentários. Foram seis que não concordaram e não discordaram, sendo três com comentários, e 97 que discordaram, sendo 79 com comentários. As principais razões discordantes foram similares àquelas do formulário técnico-científico, e entre os pontos positivos do implante foram acrescidas questões como a amenorreia, quando desejada, menor efeito tromboembólico e redução da mortalidade materna entre a população vulnerável. Entre os pontos negativos foram acrescidas questões como a necessidade de incisão para retirada, a ausência de acompanhamento que resulta no desejo de retirada precoce do método e a sua indisponibilidade no SUS. Também foram discutidas as seguintes questões: (i) a eficácia e a segurança do implante de etonogestrel e do DIU de cobre; (ii) a diversidade de métodos contraceptivos disponíveis no SUS; (iii) a percepção por parte de alguns gestores municipais do SUS que não há demanda por esta tecnologia; (iv) a incorporação para um seguimento específico da população que poderia levar ao desejo de ampliação na disponibilidade da tecnologia no futuro; (v) as incertezas quanto ao número de mulheres vulneráveis e das premissas utilizadas nos modelos de AE e IO; (vi) a dificuldade de se controlar e monitorar a distribuição e o uso do implante de etonogestrel no SUS; (vii) o desafio de se conseguir a fidelização e a adesão da população vulnerável, principalmente aquelas em situação de rua, a qualquer tratamento ou acompanhamento; (viii) a ausência de estudos que avaliem a efetividade deste método na população vulnerável; (ix) o desejo e a necessidade de se prover proteção social às mulheres vulneráveis e (x) a incorporação do implante de etonogestrel não substituir a ausência de acolhimento e de assistência social, humanitária e médica a este segmento da população. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação da incorporação, condicionada à criação de programa específico, do



implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade fértil; em situação de rua; com HIV/AIDS e em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose com aminoglicosídeos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 594/2021.

**Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade.**

**Tecnologia:** Tafamidis meglumina.

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

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros da Conitec, presentes à 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento 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. Os membros concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas, pouco consistentes, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade, baixo risco de viés e alta certeza de evidência para o desfecho primário clinicamente relevante, possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas para recomendar uma decisão.

**Consulta Pública (CP) nº 70/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 70/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde e representantes da empresa demandante.



**ATA:** Representantes da Wyeth, empresa demandante do processo de incorporação em análise, fizeram breve apresentação da justificativa da proposta de análise do tafamidis meglumina para CM-TTR, selvagem ou herediária, em pacientes acima de 60 anos. Os estudos pivotais incluídos no dossiê analisado por esta Comissão foram apresentados por desfecho clínico, bem como proposta de desconto previamente analisada e apresentada ao plenário na apreciação do tema, na qual a farmacêutica oferece desconto de uma cápsula de 20 mg de tafamidis meglumina, por paciente ao dia, considerando a administração diária total de 80 mg do medicamento, cujo valor da cápsula seria de R\$ 547,89 e, por dia, uma somatória de R\$ 1.643,67. Não foram apresentadas informações adicionais ao dossiê analisado. Em seguida, fez-se a apresentação das contribuições recebidas à Consulta Pública (CP) da matéria. Um técnico do DGITIS apresentou brevemente a tecnologia em avaliação, sua indicação, resumo executivo da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, bem como a recomendação preliminar da Conitec, não favorável à incorporação de tafamidis no SUS. Durante a consulta pública do tema, foram recebidas 361 contribuições, sendo 58 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 303 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais da saúde ou pessoas interessadas no tema. Majoritariamente, as contribuições analisadas foram contra a recomendação preliminar da Conitec, com argumentações que destacaram principalmente os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema. As contribuições reiteraram, principalmente, o fato de que tafamidis meglumina se trata da única opção terapêutica disponível para CM-TTR. O fabricante da tecnologia e demandante do processo de incorporação descrito aqui, enviou um extenso documento técnico, contendo argumentações referentes à análise clínica apresentada na apreciação inicial do tema, pelo plenário da Conitec, além de contribuições acerca do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e das Recomendações de outras agências de ATS, do relatório inicial e das objeções acerca das evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. Coube ao DGITIS, Secretaria Executiva da Conitec, retificar a seção de MHT, no que diz respeito ao registro do medicamento patisirana, pois houve

um equívoco ao mencionar que tal tecnologia já possuía registro nas agências reguladoras Anvisa, FDA e EMA para a indicação objeto do Relatório de Recomendação. Sobre as evidências científicas, avaliação econômica e impacto orçamentário não foram adicionadas à CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no Relatório. Além disso, nos formulários de experiência e opinião foram anexados estudos que, após análise, foram excluídos por não responder à pergunta de pesquisa desta análise. Não foram adicionadas à CP referências que pudessem modificar a decisão preliminar da Conitec. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendar a não incorporação, no SUS, do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 595/2021.

**Alfa- $\alpha$ -glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT).**

**Tecnologia:** Alfa- $\alpha$ -glicosidase.

**Indicação:** Terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe de início tardio.

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

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

**Apreciação inicial do tema:** 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:** Inicialmente, contextualizaram-se os pontos levantados na 94ª reunião da Conitec, durante a apreciação inicial do tema em pauta. Após comunicação com a empresa, com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), as informações adicionais foram apresentadas. De acordo com este levantamento, os dados de judicialização apresentados no dossiê do demandante de R\$ 90 milhões no primeiro ano de incorporação foram semelhantes aos dados de comercialização apresentado





pela CMED. Os dados obtidos com o Ministério da Saúde mostraram que em 2019 foram adquiridos uma quantidade de medicamentos para cobrir a judicialização no valor de cerca de R\$ 38 milhões. Posteriormente o representante do CONASS apresentou os dados coletados junto às Secretarias de Saúde Estaduais. Das secretarias consultadas, as 27 responderam e, destas, 10 alegaram não ter nenhuma demanda deste medicamento. Doze secretarias apresentaram no total de 63 pacientes atendidos por judicialização, sendo o medicamento adquirido em média por R\$ 1.450 com um total de gastos de aproximadamente R\$ 38,5 milhões. Em média se teria um gasto atual com a medicação de cerca de R\$ 80 milhões. Posteriormente, a técnica do DGITIS fez uma recapitulação dos dados de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário apresentados na 94ª reunião. Os membros presentes discutiram sobre os benefícios do medicamento, principalmente na mortalidade, que apesar dos estudos mostrarem benefícios, estes possuem limitações metodológicas e, para este desfecho os dados mostraram que pode haver uma imprecisão no resultado. A qualidade da evidência também foi discutida por ser considerada baixa. Diante do exposto, a Conitec entendeu que, apesar dos benefícios, há grande fragilidade nas evidências e um custo alto de tratamento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável incorporação do da alfa-glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec entenderam que, apesar dos benefícios do tratamento, há grande fragilidade nas evidências e um custo alto de tratamento.

#### **Membros do Plenário – 4 de março de 2021**

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

**Ausentes:** Anvisa, SESAI e SE.

**Implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.**

**Tecnologia:** Implante percutâneo transfemoral de válvula aórtica (TAVI).

**Indicação:** Estenose aórtica grave em pacientes considerados inoperáveis.

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

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

**ATA:** Foi apresentado que a estenose aórtica se refere à degeneração da válvula aórtica, com calcificação dos folhetos e dificuldade na abertura da válvula. Sua prevalência é maior em idosos e está associada aos sintomas: fadiga, dispneia, angina e síncope. Está associada a um aumento no risco cardiovascular, com mortalidade de 50% em dois anos após o início dos sintomas. Cerca de 30% dos pacientes são considerados inoperáveis devido à presença de comorbidades nessa faixa etária e permanecem em tratamento clínico. O TAVI apresenta-se como uma opção à cirurgia para os pacientes inoperáveis, com várias opções de válvulas disponíveis no mercado. Enfatizou-se que a análise foi conduzida especificamente para o TAVI transfemoral, com acesso pela artéria femoral, substituindo a válvula nativa. A análise da evidência clínica identificou sete estudos, sendo um ensaio clínico randomizado pivotal (estudo PARTNER B) e seus acompanhamentos por dois, três e cinco anos, e três outros estudos observacionais. Todos os estudos demonstram, em suma, que o TAVI proporciona redução da mortalidade (redução absoluta de 23%) e de hospitalizações (redução absoluta de 30%), com melhora do perfil sintomático, comparado ao tratamento clínico padrão, indicando benefícios em sobrevida e em qualidade de vida. Para a avaliação econômica, foi elaborado modelo de Markov, com ciclos mensais e horizonte temporal de cinco anos, de acordo com o tempo de acompanhamento do estudo PARTNER B. Foram considerados apenas os custos diretos na perspectiva do SUS, com taxa de desconto de 5%. Ressaltou-se que o custo do TAVI incluído no modelo, de R\$ 110.980,00, é composto de 25% de custos do procedimento e 75% de custos com o dispositivo. Os resultados da avaliação econômica indicaram uma efetividade incremental de 0,6 QALY e custo incremental de R\$ 113.376,78 mil, indicando uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 189.920,69.

Apontou-se que o curto horizonte temporal e a inclusão de pacientes com idade muito avançada podem ter contribuído para a baixa efetividade incremental observada. A análise de sensibilidade determinística univariada indicou que o parâmetro com maior impacto nos resultados da avaliação econômica é o custo da prótese. Análise de sensibilidade probabilística apontou que todas as 1.000 simulações apresentaram RCEI superior a um limiar correspondente a três PIB per capita (R\$ 95.500/QALY). Análise de limiar de preço identificou que o limiar de três PIB per capita seria atingido, se o custo do dispositivo fosse de até R\$ 29.047,69. A análise de impacto orçamentário adotou o método epidemiológico para estimar a população-alvo e identificou que cerca de 11.957 pacientes elegíveis para o TAVI corresponderia à demanda reprimida pelo procedimento, com incremento de cerca de 1.657 pacientes novos ao ano. Foi desenvolvido um modelo dinâmico de restrição de recursos, uma vez que depende da capacidade instalada no SUS para a realização do procedimento. Painel de especialistas estimou que haveria cerca de 20 centros especializados capazes de realizar o procedimento, os quais poderiam conduzir um procedimento por semana, totalizando 80 procedimentos por mês. O resultado da análise indicou que o custo incremental médio anual da incorporação do TAVI seria de R\$ 93.437.333,09, com R\$ 467.186.665,40 acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário apresenta aumento proporcional ao aumento da capacidade instalada para a realização do procedimento. Em relação à experiência internacional, observou-se que as principais agências internacionais recomendam o TAVI (Bélgica, Canadá, Inglaterra e Nova Zelândia). Apontou-se que o tema já havia sido discutido na Conitec em 2014, com parecer desfavorável. Para a análise atual, observou-se que mais evidências estavam disponíveis e com melhores desfechos em segurança, embora com preço da prótese ainda elevado. O Monitoramento do Horizonte Tecnológico para pacientes com estenose aórtica grave foi apresentado por técnica do DGITIS, e identificou-se o registro na Anvisa de dois novos dispositivos, com vigência até 2030. Não foram encontrados ensaios clínicos em andamento diferentes dos analisados nas evidências clínicas. Na sua perspectiva, um paciente relatou que, em 2020, aos 72 anos de idade, após agravamento de sintomas respiratórios, foi internado para a realização do procedimento de implante da válvula em hospital do SUS. Após o procedimento, o

paciente relata que não houve intercorrências e os sintomas anteriores foram cessados. O paciente não soube informar sobre qual válvula foi implantada o TAVI. Após questionado por membros do Plenário, o paciente esclareceu que os sintomas respiratórios prévios à realização do procedimento representavam grande impacto na execução de atividades da vida diária, como caminhar e se deitar, e qualidade de vida. A discussão do Plenário iniciou-se com a indicação de que o benefício clínico observado com a válvula é bastante expressivo, restando como ponto de discussão as questões de custos. Discutiram-se os resultados da avaliação econômica e a evidência científica usada como base em seu cálculo, pois pareceu ter subestimado o benefício da tecnologia. Os técnicos apontaram a alta taxa de mortalidade inerente à estenose aórtica, a baixa expectativa de vida para a faixa etária incluída no modelo e o desconto da perda de qualidade de vida devido às comorbidades também presentes foram os responsáveis pelo ganho tão baixo em QALY. Informou-se que não foi feita estimativa considerando o desfecho em anos de vida salvos. Discutiu-se ainda se a população de pacientes inoperáveis seria a mais indicada para a intervenção, já que, quanto menor a carga de doença e maior expectativa de vida, maiores seriam os benefícios. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) informou que o TAVI foi incluído na última atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde para pacientes inoperáveis e de alto risco cirúrgico. Discutiu-se que a capacidade instalada para a realização do procedimento e, por consequência, a estimativa de impacto orçamentário pode estar subestimada. Assim, concluiu-se que o resultado da análise de custo-efetividade para a população de pacientes inoperáveis com baixa expectativa de vida e baixa qualidade de vida foi desfavorável e o impacto orçamentário está muito elevado. Todos os membros do Plenário declararam ausência de conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável a incorporação no SUS do implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.

**Dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.**

**Tecnologia:** Dimesilato de lisdexanfetamina.

**Indicação:** Adultos com transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH).

**Demandante:** TAKEDA S.A.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC) e representante da empresa demandante.

**ATA:** O gerente médico da Takeda iniciou a apresentação da história natural da doença, o impacto na vida dos pacientes, manejo do TDAH com e sem tratamento medicamentoso. Conforme o relato da empresa, a tecnologia avaliada é recomendada como 1ª linha de tratamento de adultos no mundo. Descreveram as eficácia e segurança do medicamento em estudos que avaliaram os desfechos por meio de escalas específicas e globais. Na sequência, foi apresentada a análise econômica realizada, análise de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário. Após a apresentação, houve questionamento dos membros do Plenário sobre experiência de tolerância dos pacientes, adesão e grau de dependência por ser um derivado da anfetamina. Conforme o demandante, por ser o medicamento em questão uma pró-droga da anfetamina, há baixo risco de dependência e tolerabilidade. Foi proposto pela indústria um desconto de 5%. Posteriormente, a colaboradora do INC apresentou os dados de evidências científicas descritos no dossiê do demandante e relatou o acréscimo de mais estudos encontrados em uma nova busca realizada na literatura. Foram destacadas as limitações de evidências devido a avaliação por diferentes escalas nos estudos, número baixo de participantes e pouco tempo de acompanhamento, em média cinco semanas. Foram apresentados a análise econômica do dossiê, os estudos de custo-utilidade e impacto orçamentário de forma mais conservadora que os apresentados no dossiê. Como conclusão, foi destacado que o medicamento é mais eficaz que placebo em curto prazo, com impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 7,67 bilhões. O Plenário questionou sobre o tempo dos estudos e comparadores avaliados. Esclareceu-se que apenas a tecnologia foi comparada com placebo, pois atualmente não existe nenhum medicamento para adultos com TDAH disponível no SUS. Discutiu-se também sobre eventos adversos, tipo de tolerância descrita nos

estudos e a disponibilidade da medida de adesão. O técnico do DGITIS afirmou, de acordo com os estudos incluídos, que a tolerância foi farmacologicamente testada por titulação de doses nos pacientes. Em relação aos eventos adversos descritos se referiram à ansiedade e sudorese. A adesão apresentada foi de 80% com o medicamento e de 90% com o placebo (terapia cognitiva comportamental). O Plenário concluiu que, devido à certeza de evidência baixa pelas limitações dos estudos, o custo elevado do medicamento associado a um alto impacto orçamentário não há evidências que favoreçam a incorporação nesse momento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável recomendar a incorporação do Dimesilato de Lisdexanfetamina para tratamento de adultos com TDAH no Sistema Único de Saúde.

**Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).**

**Tecnologia:** Cloridrato de metilfenidato e lisdexanfetamina.

**Indicação:** Tratamento de pacientes pediátricos, de 6 a 17 anos completos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Considerou-se, entre outros fatores, que as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade são

frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO.

**Consulta Pública (CP) nº 69/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 69/2020:** Feita por representante do Grupo Elaborador dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 técnico-científicas e 1.113 de experiência ou opinião. Em sua maioria, 75 das 89, as contribuições técnico-científicas discordam com o recomendado inicialmente pela Conitec, sendo 7 favoráveis e 7 não discordam nem concordam. Já as contribuições de experiência e opinião foram todas realizadas por pessoas físicas, sendo a não concordância com a recomendação preliminar da Conitec predominante entre elas. Foi destacado pelo Plenário que a recomendação preliminar não favorável à incorporação se baseou na baixa qualidade das evidências científicas de eficácia e segurança apresentadas, bem como na magnitude elevada do impacto orçamentário estimado. Dito isso, e não havendo nenhuma contribuição que discorresse sobre esses pontos-base, o Plenário decide por manter a decisão proferida anteriormente. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a não incorporação do cloridrato de metilfenidato e lisdexanfetamina para tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

**Dicloridrato de sopropterina para tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos.**

**Tecnologia:** Dicloridrato de Sapropterina.

**Indicação:** Tratamento da fenilcetonúria em pacientes acima de 5 anos de idade.

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

**Origem da demanda:** Incorporação.

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

**ATA:** O técnico iniciou a apresentação relatando que se tratava de uma demanda de ampliação do uso de uma tecnologia já analisada pela Conitec (Relatório de Recomendação nº 402/2018). Posteriormente, foi feita uma breve explanação sobre a doença, a tecnologia, o preço proposto para ampliação de uso e os resultados das buscas por evidências realizadas pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec. As evidências recuperadas sugeriram, de maneira geral, que há eficácia para desfecho intermediário e grande incerteza sobre os benefícios clínicos e também foi mostrada a segurança da tecnologia com perfil aceitável. Foram apresentados os dados da avaliação econômica realizada pelo demandante, na qual foi evidenciada a inconsistência dos dados utilizados em relação ao que foi escrito e ao que foi utilizado no modelo. Apontou-se também a dose utilizada no modelo e principalmente no impacto orçamentário, de 15 mg/kg/dia, a qual difere da apresentada nos estudos e que pode alterar de forma significativa a avaliação econômica e, principalmente, o impacto orçamentário. Em seguida foram apresentados os resultados da estimativa de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, e cenários alternativos realizados pelo técnico revelam incerteza do impacto para o SUS, de R\$ 10.919.523,81 a R\$ 40.336.227,89 no primeiro ano e de R\$ 139.073.413,41 a R\$ 321.171.603,02 ao longo de cinco anos. Após a apresentação do técnico, foi ouvida uma representante da sociedade, que relatou a experiência de pacientes com fenilcetonúria e quão difícil é o uso do suplemento alimentar e a socialização deste paciente. Também foi discutido o quanto a tecnologia poderia influenciar nestas questões, efetivamente, já que a doença bem controlada não parece alterar parte das dificuldades enfrentadas pelo paciente, dado este que não pode ser analisado pelas evidências atuais. Todos os presentes declararam não possuir conflitos 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 dicloridrato de sapropterina como ampliação do uso para o tratamento da fenilcetonúria no SUS. Os membros da Conitec consideraram que,





apesar das evidências serem de alta qualidade, os estudos são pequenos e com ênfase em desfecho intermediário. Além disso, o modelo econômico apresentou grande incerteza nos dados utilizados e a dose de 15 mg/kg/dia. Dessa forma, os membros da comissão gostariam de ouvir a opinião de um especialista e identificar e entender a origem dos dados indicados como inconsistentes no relatório técnico-científico.

**Tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).**

**Tecnologia:** Tiotrópio.

**Indicação:** Tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).

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

**Origem da demanda:** Incorporação.

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

**ATA:** Iniciou-se pela breve explanação sobre a asma e relato dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Estes incluem: LABA- beta 2 de longa duração (long-acting beta agonist); SABA- beta 2 de curta duração e corticosteroides orais e inalatórios. Na sequência, foram apresentadas as evidências sobre a tecnologia em análise, o tiotrópio. A literatura disponível mostrou não haver diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com e sem adição de tiotrópio. A análise de custo-minimização indicou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) média por indivíduo, em um ano, de R\$ 2.566,80. Por sua vez, para o período de cinco anos, o impacto incremental foi de R\$ 981.009.093,38 a uma taxa de difusão de 30% a 50%; e de R\$ 1.715.357.742,83 com difusão de 60% a 80%. Finalizada essa apresentação, o monitoramento do horizonte tecnológico foi descrito por técnico do DGITIS. Relatou-se que já existem outros bloqueadores de longa duração de receptores muscarínicos, como o glicopirrônio e o umeclidínio, licenciados no Brasil para o tratamento da DPOC. Por sua vez, outras classes de medicamentos como inibidores de receptores de IL5 e inibidores de IgE, imunobiológicos, são

reservados para asmáticos graves, com formas refratárias. A seguir, foi apresentada a perspectiva do paciente quanto ao uso e benefício da tecnologia em análise. Durante a discussão de todo conteúdo exposto, os membros do Plenário concordaram que as evidências oriundas dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas não mostram diferença na adição do uso do tiotrópio e, além disso, de acordo com as análises apresentadas, o impacto orçamentário com sua incorporação é muito alto. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).

**Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais.**

**Tecnologia:** Benralizumabe e mepolizumabe.

**Indicação:** Tratamento de asma eosinofílica grave em pacientes adultos.

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

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS/ HAOC).

**ATA:** Inicialmente, foi informado que a demanda é proveniente da atualização do PCDT de asma, uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, podendo ser eosinofílica pulmonar, com papel importante da interleucina-5 (IL-5). Tanto benralizumabe quanto mepolizumabe são indicados como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. Contudo, este último também pode ser de uso pediátrico. O primeiro possui um registro de patente até 2034, enquanto o segundo até 2025. Para pergunta de pesquisa, foi considerado o comparador corticoide inalador (CI) mais beta-adrenérgico de longa ação (LABA); os desfechos: exacerbações, controle dos sintomas, medido pelo escore de escalas próprias para a condição; qualidade de vida; hospitalizações; função

pulmonar; redução de corticoide oral (CO) e eventos adversos. Os tipos de estudos foram revisões sistemática (RS), com ou sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados (ECR). Já a intervenção foi benralizumabe ou mepolizumabe como adjuvantes ao tratamento de CI + LABA. Ao final, foram incluídos 02 (duas) RS para benralizumabe, 01 (uma) RS para mepolizumabe e 06 (seis) ECR, de fase II ou III, comparados com placebo, em dose distintas, inclusive daquelas prevista em bula, para cada medicamento. Os resultados mais significativos foram para os desfechos exacerbações e hospitalizações ou internações, para ambos os medicamentos, frente ao placebo. No geral, os demais desfechos demonstraram resultados controversos ou sem significância estatística, e ambos os medicamentos se mostraram seguros. Não foram localizados estudos que comparassem os anti-IL-5 entre si. A maioria dos ECR apresentou um baixo risco de viés, enquanto uma RS apresentou moderado risco e a outra baixo risco. A qualidade da evidência foi avaliada como alta para a maioria dos desfechos, inclusive para exacerbações, enquanto para hospitalizações foi moderada, para ambas as tecnologias. Na avaliação econômica (AE), considerando custos diretos e os comparadores CI + LABA, o mepolizumabe resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 18 mil e o benralizumabe uma RCEI de aproximadamente R\$ 83 mil para cada exacerbação evitada. Nas análises de sensibilidade probabilística, o custo com as intervenções foi o parâmetro mais impactante, de forma muito significativa. Já no impacto orçamentário (IO), considerando a população por demanda aferida, com base no uso de formoterol + budesonida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, e com percentual de 40% de pacientes com asma eosinofílica grave, os valores incrementais variaram de R\$ 1,7 bilhão a R\$ 8,6 bilhões ao final de cinco anos. Estes valores sofreram influência do percentual de disseminação de cada tecnologia, de forma concomitante ou não, em 04 (quatro) cenários estimados. A NICE e a CADTH recomendaram o uso destes medicamentos para pacientes com asma alérgica grave, mas mediante critérios de elegibilidade bem estrito para os pacientes. A NICE afirma que o benralizumabe é custo-efetivo frente ao mepolizumabe e o CADTH que a eficácia destes fármacos é inferior à apresentada pelo fabricante, além de apresentarem custos elevados. No monitoramento do horizonte tecnológico, foram identificados o



masitinibe e o tezepelumabe, ambos sem registro na ANVISA para asma eosinofílica grave. Na perspectiva do paciente, a depoente informou não ser vinculada a associação, mas a sua empresa presta serviços indiretos à indústria farmacêutica. Ela iniciou a utilização do benralizumabe por meio de um programa indicado pelo médico. Após internações recorrentes, uso contínuo de CI e CO, pouco controle da doença, crises frequentes, pouca produtividade laboral e depressão, ela, atualmente, se sente bem melhor, praticamente não faz uso de CO, se considera independente, pratica esportes e possui o seu próprio consultório, trabalhando como autônoma. Segundo informou, o benralizumabe está sendo disponibilizado por via judicial. Na sequência, o Plenário discutiu questões como: (i) a incorporação recente destes medicamentos no rol de procedimentos da ANS; (ii) a eficácia destes medicamentos ao longo do tempo e o tempo de acompanhamento dos estudos incluídos; (iii) a existência de evidências favoráveis e de boa qualidade destas tecnologias frente ao placebo contra a exacerbação da asma; (iv) o IO elevado, considerando uma provável incorporação destes medicamentos no SUS e (vi) a possibilidade de utilização destes fármacos na prática clínica sem considerar todas as outras alternativas disponíveis no SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe no tratamento de asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Consideraram-se as alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS para o tratamento dos pacientes e o custo destes medicamentos, refletindo consideravelmente no impacto orçamentário.