



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 676/2023/ASPAR/MS

Brasília, 17 de maio de 2023.

A Sua Excelência o Senhor
ROGÉRIO CARVALHO
Senador da República
Primeiro-Secretário da Mesa Diretora
Senado Federal

Assunto: Indicação nº 43□/2023 - "Sugere à Ministra da Saúde da adoção das medidas cabíveis para incorporar ao Sistema Único de Saúde (SUS), o inotersena do tratamento de pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio II da doença ou naqueles em que tenha ocorrido falha no tratamento com o medicamento tafamidis".

Senhor Primeiro-Secretário,

Em resposta ao **Ofício n.º 53 SF** (0032408318) de 14 de março de 2023, que envia em anexo a **Indicação nº 43□/2023** de autoria de Vossa Excelência, encaminho as informações prestadas na **Nota Técnica nº 162/2023-CITEC/DGITS/SECTICS/MS** (0033444693), elaborada pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS/MS**, a qual informa, para que uma tecnologia em saúde seja fornecida pela rede pública, é necessário, via de regra: i) registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); ii) preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos; iii) que ela seja analisada pela Conitec; e iv) que o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) decida pela incorporação, conforme dispõem a Lei nº 8.080/1990, o Decreto nº 7.646/2011 e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017.

Informo ainda que em 14/03/2023, na 116ª Reunião Ordinária, o Comitê de Medicamentos da Conitec apreciou após audiência pública o medicamento inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS, e recomendou a não incorporação ao SUS. Para essa decisão, a Conitec "*considerou a restrição*

orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS." O Secretário da SECTICS/MS acatou a recomendação e publicou a Portaria SECTICS/MS nº 24, de 10 de maio de 2023, que segue anexa.

Atenciosamente,

NÍSIA TRINDADE LIMA
Ministra de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima**, **Ministra de Estado da Saúde**, em 30/05/2023, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0033601850** e o código CRC **D1EBB8F8**.

Referência: Processo nº 25000.055151/2023-21

SEI nº 0033601850

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

DESPACHO

ASPAR/MS

Brasília, 17 de maio de 2023.

Ao Gabinete da Ministra

Assunto: **Indicação Parlamentar n.º 43□/2023.**

Encaminho, para ciência e atendimento à solicitação do Senado Federal, o **Despacho SECTICS/COGAD/SECTICS/GAB/SECTICS/MS (0033581289) e a Nota Técnica n.º 162/2023-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0033444693)**, elaborados pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS/MS**, acompanhado dos anexos: **Reunião Ordinária (0033445134), Portaria SECTICS/MS n.º 24 (0033498794), Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS n.º 22 (0033445241) e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (0033445311)**, contendo manifestação sobre a **Indicação Parlamentar n.º 43/2023**, de autoria do **Senador Rogério Carvalho**, que "**Sugere à Ministra da Saúde da adoção das medidas cabíveis para incorporar ao Sistema Único de Saúde (SUS), o inotersena do tratamento de pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio II da doença ou naqueles em que tenha ocorrido falha no tratamento com o medicamento tafamidis**".

FRANCISCO JOSÉ D'ANGELO PINTO

Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Jose D'Aangelo Pinto, Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos**, em 18/05/2023, às 21:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0033601212** e o código CRC **3858F5F7**.

Referência: Processo nº 25000.055151/2023-21

SEI nº 0033601212



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SECTICS/COGAD/SECTICS/GAB/SECTICS/MS

Brasília, 16 de maio de 2023.

Referência Sei: 0033445134, 0033445241, 0033445311 e 0033498794.

Proveniência: Primeira Secretaria do Senado Federal - Senador Rogério Carvalho.

Assunto: Ofício n.º 237 (SF) - Solicite-se análise e emissão de parecer sobre a sugestão de incorporar ao Sistema Único de Saúde (SUS), o inotersena do tratamento de pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio II da doença ou naqueles em que tenha ocorrido falha no tratamento com o medicamento tafamidis.

Ciente do teor da Nota Técnica nº 162/2023-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0033444693), elaborada no âmbito do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), que exara manifestação sobre o assunto em epígrafe.

Restituam-se os autos à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR), para análise e providências.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Grabois Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde**, em 16/05/2023, às 19:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0033581289** e o código CRC **1EF683C4**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 162/2023-CITEC/DGITS/SECTICS/MS

ASSUNTO: Indicação nº 043/2023 – Solicita informações acerca do medicamento inotersena sódica para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

NUP: 25000.055151/2023-21.

INTERESSADOS: Senado Federal – Gabinete do Senador Rogério Carvalho.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações acerca do processo de incorporação da tecnologia inotersena nonadecassódica para o tratamento de pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio II ou naqueles em que tenha ocorrido falha no tratamento com o medicamento tafamidis, no âmbito do SUS.

II. DOS FATOS

Trata-se da Indicação nº 043/2023 (0033161204), encaminhada pelo Ofício nº 237 (SF) (0033161204), de 24/04/2023, que solicitou:

"Sugere-se ao Poder Executivo Federal, por intermédio da Senhora Ministra de Estado da Saúde, a adoção das medidas cabíveis para incorporar ao Sistema Único de Saúde (SUS) o fármaco inotersena no tratamento de pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio II da doença ou naqueles em que tenha ocorrido falha no tratamento com o medicamento tafamidis."

A indicação foi encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) tendo em vista sua competência para atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SE/Conitec)^[1].

III. DA ANÁLISE

Conforme estabelece o art. 19-Q, da Lei nº 8.080/1990^[2], a Conitec tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica.

III.1. Do processo de incorporação de tecnologias ao SUS

Para que uma tecnologia em saúde seja fornecida pela rede pública, é necessário, via de regra: i) registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); ii) preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos; iii) que ela seja analisada pela Conitec; e iv) que o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS)^[3] decida pela incorporação, conforme dispõem a Lei nº 8.080/1990^[2], o Decreto nº 7.646/2011^[4] e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017^[5].

Para que a Comissão possa analisar determinada tecnologia em saúde e emitir um Relatório de Recomendação ao Ministério da Saúde, é *conditio sine qua non* o registro da mesma junto à Anvisa, a regulação de preço junto à CMED, no caso de medicamentos, e, ainda, evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação, consoante determina o art. 15, §1º, do Decreto nº 7.646/2011^[4].

Desde que apresentem as exigências legalmente impostas pelo Decreto nº 7.646/2011^[4], qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde, sociedade de especialidade ou empresa (fabricante do medicamento ou não), pode solicitar a análise para incorporação da tecnologia em saúde à Conitec.

O processo de incorporação de tecnologias é iniciado através de solicitação que deverá ser protocolada pelo interessado na Secretaria-Executiva (SE) da Conitec. O solicitante deve apresentar os documentos relacionados no Decreto nº 7.646/2011^[4] e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017^[5]. Ao receber o pedido, a SE/Conitec analisa os estudos apresentados e, se necessário, solicita estudos e pesquisas complementares para elaboração de relatório técnico a ser apresentado à Comissão.

Os Relatórios de Recomendação levam em consideração as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível; e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS, conforme art. 18, do Decreto nº 7.646/2011^[4].

Em seguida, o Comitê, que realiza reuniões mensais para avaliar as tecnologias em saúde, analisa o relatório e faz uma recomendação inicial que é submetida à Consulta Pública (CP) por 20 dias. Excepcionalmente, esse prazo pode ser reduzido para 10 dias em situações de urgência. Findo o prazo, o Comitê avalia as contribuições recebidas da sociedade durante a CP e emite parecer conclusivo. A decisão final é dada pelo Secretário da SECTICS/MS e pode ser

precedida por audiência pública, se a relevância da matéria justificar o evento. Ao final, publica-se a decisão no Diário Oficial da União (DOU).

Em 14/03/2023, na 116ª Reunião Ordinária (0033445134)^[6], o Comitê de Medicamentos da Conitec apreciou após audiência pública o medicamento inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS, e recomendou a não incorporação ao SUS. Para essa decisão, a Conitec "*considerou a restrição orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS.*". O Secretário da SECTICS/MS acatou a recomendação e publicou a Portaria SECTICS/MS nº 24 (0033498794), de 10 de maio de 2023.

III.2. Do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar

O Ministério da Saúde publicou, por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 22 (0033445241)^[7], de 02 de outubro de 2018, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (0033445311)^[8].

O documento contém o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. É de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

O protocolo preconiza atualmente o medicamento tafamidis meglumina (cápsulas de 20 mg) para tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET

As demandas, as consultas públicas e deliberações de matérias submetidas à apreciação da Conitec, bem como os relatórios técnicos e as decisões sobre incorporação de tecnologias ao SUS, podem ser acompanhados por meio de acesso ao endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

V. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se que:

1. no item "III.1." informou-se, sucintamente, sobre o processo de incorporação de tecnologias ao SUS e a análise da inotersena; e
2. no item "III.2." informou-se sobre o PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, publicado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 22/2018.

ANDREA BRÍGIDA DE SOUZA

Coordenadora

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN

Diretora

DGITS/SECTICS/MS

[1] Conforme dispõe o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SECTICS/MS.

[2] http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm

[3] A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos passou a se chamar Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde com a publicação do Decreto nº 9.795/2019. Em 2023, com a publicação do Decreto nº 11.358, passou a se chamar Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

[4] http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm

[5] https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html#ANEXOVI

[6] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2023/Ata116ReuniodaPlenriadaConitec_Medicamentos.pdf

[7] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2018/portariasconjuntas_22e23_2018.pdf

[8] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Fontes Schluckebier Bonan, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 15/05/2023, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Brigida de Souza, Coordenador(a) de Incorporação de Tecnologias**, em 15/05/2023, às 22:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0033444693** e o código CRC **662238C2**.

Referência: Processo nº 25000.055151/2023-21

SEI nº 0033444693

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

CONSULTA PÚBLICA SECTICS/MS Nº 17, DE 10 DE MAIO DE 2023

Ref.: 25000.139133/2022-10, 0033420666.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec relativa à proposta de incorporação da liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular, apresentada pela Novo Nordisk Farmacêutica Ltda., nos autos do processo de NUP 25000.139133/2022-10. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 15, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.089513/2022-04, 0033100984.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 17, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.134403/2022-04, 0033147858.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 20, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.134395/2022-98, 0033149703

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 21, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.028632/2022-82, 0033151150.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 22, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.151936/2022-42, 0033154540.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a monitorização residencial da pressão arterial para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em adultos com suspeita da doença, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 23, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para a faixa etária de 18 a 44 anos, conforme as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

Ref.: 25000.161026/2022-78, 0033154780.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para a faixa etária de 18 a 44 anos, conforme as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

PORTARIA SECTICS/MS Nº 24, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.

Ref.: 25000.026527/2022-17, 0033420093.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

GERÊNCIA-GERAL DE RECURSOS

ARESTO Nº 1.567, DE 10 DE MAIO DE 2023

O Gerente-Geral de Recursos, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em Sessão de Julgamento Ordinária - SJO nº 12 realizada no dia 10 de maio de 2023, com fundamento no art. 64 da Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, aliado ao disposto no art. 56, inciso I, do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e em conformidade com o art. 22 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, decidiu sobre os recursos a seguir especificados, conforme anexo.

MARCELO MARIO MATOS MOREIRA
GERENTE-GERAL

ANEXO

Recorrente: BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A

CNPJ: 05.161.069/0001-10

Número do Processo: 25351.925079/2020-86

Expediente: 4453799/22-5

Área de origem: GGMED

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 204/2022 - CRES1/ GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Número do Processo: 25351.767704/2020-69

Expediente: 4974711/22-9

Área de origem: GGMED

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 23/2023 - CRES1/ GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Número do Processo: 25351.694234/2020-15

Expediente: 5058905/22-1

Área de origem: GGMED





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia
Amiloidótica Familiar.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 320/2017 e nº 353/2018 e os relatórios de recomendação nº 339 - Janeiro de 2018 e no 371 - Agosto de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos⁽¹⁾. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos^(2,3).

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR)^(1,2,4). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol^(5,6). Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR^(5,7).

Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁽⁵⁾. As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. A mutação mais comum é a p.Val30Met, que promove idade de início geralmente em média aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante^(8,9). Já dentro do espectro de possibilidades de combinações de lesões sistêmicas, a mutação p.Ile122Val leva a um início mais tardio, em torno dos 50 anos, com cardiopatia predominante⁽¹⁰⁻¹²⁾. Entre estes dois extremos, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados⁽¹³⁾.

As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). A presença de um desses quadros, ou da combinação dos mesmos, em presença de disautonomia, em

especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR⁽¹⁴⁾.

Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada área endêmica da PAF e nela, a idade média do início é de 33 anos⁽¹⁵⁾. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países⁽¹⁶⁾. Países como Japão e Suécia também são considerados como contendo áreas endêmicas de PAF^(14,17). Em estudo recente que avaliou dados extraídos de casos publicados, observou-se que dos 532 casos únicos identificados distribuídos entre 30 países, o Japão foi o mais frequente (18,6%)⁽¹⁸⁾.

Dados epidemiológicos não estão publicados sobre a população brasileira. Contudo, desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello no HUCFF/UFRJ (CEPARM), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou-se um aumento no número de casos de PAF registrados. De acordo com os dados 102 pacientes com PAF foram, entre 1991 e 2011, subsequentemente avaliados no CEPARM, e destes, 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁽⁹⁾. Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam mutação p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos⁽¹⁹⁾. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)⁽²⁰⁾, publicada em 2005, que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, 26 não-relacionados, com mutação p.Val30Met. Vinte e quatro deles foram submetidos ao transplante hepático⁽²¹⁾. A mediana de idade destes pacientes ao início dos sintomas foi de 32 anos, com idade significativamente maior no sexo feminino quando comparado com masculino (33 *versus* 27 anos)⁽²⁰⁾.

Em um estudo recente de Lavigne-Moreira *et al.*, 2018⁽²²⁾, que avaliou amostras da população brasileira com mutações em *TTR*, observou-se que a mutação p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam mutações patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e outros sete (4,7%) eram portadores de mutações não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr).

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide⁽²³⁾.

Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatoria numa evolução para óbito em média de 10 anos^(14,24).

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações na condução cardíaca precocemente, levando a bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e mais tardiamente cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^(14,24).

A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce⁽²⁴⁾.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da PAF, por sua frequência e intensidade e pela influência negativa que tem no bem-estar dos pacientes. Importantes alterações na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Ocorrem: diarreia, constipação, náusea, vômitos e sensação de plenitude gástrica^(14,24-26).

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz, ou ausência de resposta pupilar. Os depósitos de amiloide podem ocorrer gerando opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces. É frequente a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando a ceratoconjuntivite^(6,14,24,27).

Destacam-se também as perturbações sexuais e esfinterianas (incontinência gradativa dos esfínteres urinário e fecal e impotência coeundi) e o emagrecimento, sendo o último uma característica progressiva e importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas. Constitui uma das manifestações de pior prognóstico da doença^(14,25,26,28,29).

Adicionalmente, o estudo retrospectivo de Maia *et al.*, 2014⁽³⁰⁾, indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central em pacientes com PAF, apesar da realização do transplante hepático, sob forma de angiopatia amiloide cerebral, e que surge com o passar do tempo, em média 15 anos após o início da doença. Sinais e sintomas focais do tipo *stroke like*, *enxaqueca like*, crises epiléticas focais e hemorragias cerebrais foram citadas⁽¹⁴⁾.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Cabe ressaltar que este Protocolo visa a estabelecer critérios para o uso de tafamidis meglumina no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), conforme estabelecido nos itens 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO e 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO, não englobando outras estratégias terapêuticas direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose, à exceção do transplante hepático.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E85.1 – Amiloidose heredofamiliar neuropática

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PAF-TTR pode ser consolidado a partir do quadro clínico determinado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em *TTR* e histórico familiar da doença. Contudo, casos de sintomatologia compatível (sem outra causa demonstrada), DNA com a presença da mutação e sem história familiar conhecida também devem ser considerados⁽³²⁻³⁵⁾. Portanto para o diagnóstico é necessário: DNA com a presença de mutação e sintomatologia compatível⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Clínico:

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR: histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce (por exemplo: disfunção erétil ou hipotensão postural), envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, episódios alternados de constipação e diarreia, perda de peso inexplicada, síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente se também está presente em membros da família), anormalidades renais (por exemplo:

albuminúria ou azotemia leve) ou opacidade do vítreo. Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores também são sinais adicionais⁽⁴²⁾.

Recomenda-se também a avaliação dos escores neurológicos funcionais, por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo NIS^(14,35).

Laboratorial:

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente a biópsia de glândula salivar ou tecido adiposo (biópsia de pele e partes moles), por serem menos invasivas, ou de nervo ou reto (biópsia de ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose, e que a biópsia é altamente recomendável para determinação do início da doença^(33,34).

O diagnóstico da mutação que confirma a PAF-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene da TTR (identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases), que devem ser utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático. O diagnóstico genético tem um papel de destaque e não representa apenas mais um teste. Deve ser usado para detecção de portadores assintomáticos e para confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar^(33,34).

O diagnóstico pré-natal é realizado por amniocentese entre 14 e 16 semanas de gestação⁽³³⁾.

Exames complementares:

Recomenda-se a realização de testes como a eletromiografia com estudos de condução nervosa⁽³⁵⁾.

A avaliação cardíaca deve incluir: eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter⁽¹⁴⁾.

Recomenda-se ainda o monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas).

Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial se faz com outras polineuropatias que afetem predominantemente fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, a hanseníase e o diabetes, que são as mais importantes. Na realidade, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF, principalmente quando não há história familiar evidente, ou quando o início é tardio^(14,24,32).

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatia desmielinizantes inflamatórias crônicas (CIDP). Apesar da CIDP serem geralmente caracterizadas por uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, uma vez que um extenso dano axonal comprimento-dependente está presente, características eletrofisiológicas de PAF-TTR podem se assemelhar as observadas para CIDP, devido ao dano axonal às fibras nervosas de condução mais rápida ou devido a desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada do que o observado para CIDP. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado⁽³⁶⁾.

Por fim, torna-se fundamental ainda diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica (amiloidose AL) cujo tratamento é totalmente diferente⁽³⁷⁾. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido a ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides⁽³⁶⁾.

Classificação:

Após o diagnóstico deve ser determinado o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença de forma a guiar o curso de tratamento⁽³⁵⁾.

Os três estágios de gravidade da PAF-TTR são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário⁽³⁵⁾ (**Tabela 1**).

TABELA 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas. Adaptado de Adams, 2016⁽³⁵⁾.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I (Estágio Inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas	I. Distúrbios sensitivos nas

	limitados aos membros inferiores.	extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio II (Estágio Intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio III (Estágio Avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Este Protocolo destina-se aos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I), conforme item diagnóstico deste Protocolo e, não submetidos a transplante hepático.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes previamente submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro componente da fórmula, gestantes, lactentes e pacientes em estágio intermediário e avançado da doença (estágio II e III).

6. COMITÊ DE ESPECIALISTAS/CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes diagnosticados com Polineuropatia Amiloidótica Familiar elegíveis ao tratamento com o tafamidis meglumina devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

7. TRATAMENTO

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose⁽³⁸⁾.

7.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença^(33,39).

Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento^(32,40,41).

As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁽³¹⁾.

7.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM TAFAMIDIS MEGLUMINA

O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR⁽⁴²⁾.

Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou um satisfatório perfil de segurança além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional⁽⁴⁶⁾.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.

7.2.1.. Fármaco

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg.

7.2.2.. Esquema de administração

- Tafamidis meglumina: 20 mg por via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos.

Nota 1: Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (>65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾.

Nota 2: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à TTR não é uma doença presente nesta população⁽⁴⁸⁾.

Nota 3: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito a gestantes e lactentes.

7.2.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento com tafamidis meglumina deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de fígado.

Inexistem dados disponíveis sobre o uso de tafamidis meglumina após o transplante hepático⁽⁴⁸⁾.

Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar ao tratamento após a gestação e período de lactação.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾. Como tafamidis meglumina não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução⁽⁴⁹⁾.

7.2.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Não progressão da neuropatia periférica

- Melhora do *status* nutricional

- Melhora da qualidade de vida

8. MONITORIZAÇÃO

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses.

Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

São reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$) durante o uso de tafamidis meglumina: infecção do trato urinário, infecção vaginal, diarreia e dor abdominal superior⁽⁴⁸⁾.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes pré-sintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas,

nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RN), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

O Ministério da Saúde disponibiliza o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Sistema HÓRUS) e recomenda a sua utilização nas unidades que fazem a distribuição, dispensação e administração do tafamidis meglumina.

Os estados que não utilizam o Sistema HÓRUS e possuem sistema próprio de registro deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento tafamidis meglumina e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179–83.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;2010(1):287–94.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–96.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
5. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
6. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.
7. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.
8. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116–8.

9. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(Suppl.1):65–7.
10. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet*. 1996;98:236–8.
11. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127–30.
12. Hamidi K, Nakamura M, Yamashita T, Benson M. Cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a Caucasian family. *Amyloid*. 2001;8(4):263–9.
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398–408.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
15. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 1995;60:512–21.
16. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31:351–4.
17. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59:1771–6.
18. Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Stewart M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017;24(Suppl. 1):109–10.
19. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
20. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
21. Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34–9.
22. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;[Epub ahead of print].
23. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
24. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.

25. Saraiva M. Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):110–9.
26. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
27. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmology*. 1997;81:295–8.
28. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.
29. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):103–9.
30. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(2):159–67.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
32. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
33. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7–21.
34. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19(Suppl. 1):25–7.
35. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
36. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:5–9.
37. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):68–73.
38. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. *Press Med*. 2012;41(9):793–806.
39. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) [Internet]. Available from: <http://www.ceparm.com/>
40. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77–83.
41. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133–41.
42. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.

43. Cruz MW, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–83.
44. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.
45. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
46. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
47. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
48. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaquel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. p. 12.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TAFAMIDIS

Eu, _____
 (nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de tafamidis meglumina, indicado no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico

 (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- posterga a progressão da neuropatia periférica;;
- melhora a condição nutricional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos, riscos e precauções:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto não é recomendado seu uso durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;

- doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

- mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis meglumina, e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;

- o tafamidis meglumina não deve ser utilizado durante a amamentação, e os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

- os efeitos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

BUSCA POR EVIDÊNCIAS DAS QUESTÕES DE PESQUISA ESTRUTURADAS PARA O PCDT

Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁽⁴⁹⁾. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2017 em todas as bases obrigatórias (*The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD). Buscas adicionais foram realizadas nas bases Orphanet e NORD, em busca de artigos e relatos de possível interesse.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Vocabulário controlado de dados

Na concepção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente.

As estratégias de buscas encontram-se descritas abaixo:

PUBMED

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic

Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis meglumine" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"))

Resultados: 70 títulos.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III

Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis") AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Transplantations, Liver" OR "Transplantation, Hepatic" OR "Grafting, Liver" OR "Graftings, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantations, Hepatic")

Resultados: 740 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("Congo Red"[Mesh] OR "Red Congo") OR "Biopsy/diagnosis"[Mesh]))

Resultados: 31 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial

Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("DNA/diagnostic use"[Mesh]) OR ("Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR "Analyses, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analyses" OR "Sequence Analyses, DNA" OR "Analysis, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analysis" OR "Sequence Determinations, DNA" OR "Determinations, DNA Sequence" OR "Sequence Determination, DNA" OR "DNA Sequence Determinations" OR "DNA Sequencing" OR "Sequencing, DNA" OR "Determination, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Determination"))

Resultados: 581 títulos.

LILACS

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar") OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ("tafamidis"))

Resultados: 0 títulos.

▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO

((("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar") OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides

Familiares")) AND ("Liver transplantation" OR "Transplante de Hígado" OR "Transplante de Fígado")

Resultados: 3 títulos.

- **BIÓPSIA**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ((“Biopsy” OR “Biopsia” OR “Biópsia”) OR (“Congo Red” OR “Rojo Congo” OR “Vermelho Congo”))

Resultados: 7 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND (“Sequene Analysis, DNA” OR “Análisis de Secuencia de ADN” OR “Análise de Sequência de DNA”)

Resultados: 0 títulos.

CRD

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO**

Amyloidosis, Familiar

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

hereditary amyloidosis AND tafamidis

Resultados: 1 título.

- **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

hereditary amyloidosis AND liver transplant

Resultados: 2 títulos.

- **BIÓPSIA**

hereditary amyloidosis AND biopsy

Resultados: 5 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

hereditary amyloidosis AND DNA

Resultados: 2 títulos.

ORPHANET

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

<p>Tafamidis</p> <p>Resultado: 10 títulos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO <p>Transplante hepático</p> <p>Resultado: 0 títulos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIÓPSIA <p>Familial amyloid polyneuropathy</p> <p>Resultado: 0 títulos.</p> <p>Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy</p> <p>Resultado: 0 títulos</p> <p>Familial transthyretin-related amyloidosis</p> <p>Resultado: 0 títulos</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TESTE GENÉTICO <p>Familial amyloid polyneuropathy</p> <p>Resultado: 0 títulos</p> <p>Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy</p> <p>Resultado: 0 títulos</p> <p>Familial transthyretin-related amyloidosis</p> <p>Resultado: 0 títulos</p>
<p>NORD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO <p>Amyloidosis</p> <p>Resultado: 0 títulos.</p>

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; NORD: *National Organization for Rare Disorders*.

Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Tafamidis meglumina

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos pragmáticos;
- Envolvendo pacientes adultos, em uso de tafamidis, portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (pacientes adultos em estágio inicial (estágio I) e pacientes que aguardam na fila do transplante hepático ou apresentam contra-indicação ao procedimento cirúrgico);
- Comparação direta ou indireta com o tratamento padrão ou placebo.

Foram excluídos os seguintes estudos:

- Registros de ensaios clínicos, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, relatos ou séries de casos;
- Estudos com pacientes pediátricos.

Transplante de fígado

Foram incluídos estudos específicos para transplante de fígado que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR;
- Para desfechos clínicos foram considerados apenas estudos com tamanho amostral acima de 20 pacientes e que não tivessem sido realizados em centros participantes do *The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry* (FAPWRT). Uma vez que o registro engloba dados clínicos de todos os centros cadastrados, optou-se por incluir os resultados referentes ao FAPWRT.

Biópsia

Foram incluídos estudos que avaliaram a acurácia da biópsia de glândula salivar, gordura abdominal, nervo e reto para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR. Biópsia renal, muscular e cardíaca não foram incluídas na revisão.

Teste de DNA

Foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica que avaliaram o sequenciamento do DNA para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR.



Art. 1º Determinar, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a suspensão da distribuição, comercialização e uso do lote 552859, do produto saneante Álcool em Gel Eucalipto, marca Start, fabricado por LIMA E PERGHER IND. E COM. REP. LTDA (CNPJ: 22.685.341/0001-80).

Art. 2º Determinar que a empresa promova o recolhimento do estoque existente no mercado, relativo ao produto descrito no art. 1º da presente resolução.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MARCELO MARIO MATOS MOREIRA

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 320/2017 e nº 353/2018 e os relatórios de recomendação nº 339 - Janeiro de 2018 e no 371 - Agosto de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no site <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO
Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN
Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

PORTARIA CONJUNTA Nº 23, DE 3 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo de Uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a infecção pelo vírus sincicial respiratório no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta infecção;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 12/2012 e o Relatório de Recomendação nº 16, de Novembro de 2012 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC);

Considerando a 66ª Reunião da CONITEC, em 9 de maio de 2018, na qual foi aprovada a substituição da apresentação farmacêutica de palivizumabe em pó liofilizado + diluente, por descontinuidade de produção dessa apresentação pelo fabricante, para o palivizumabe em solução injetável; e

Considerando a avaliação do Departamento de Ações Programáticas Estratégicas (DAPES/SAS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovada atualização do Protocolo de Uso do Palivizumabe na Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório, conforme o Anexo a esta Portaria.

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da infecção pelo vírus sincicial respiratório, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no site <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º Diante das evidências que vêm sendo disponibilizadas, ficam o Departamento de Ações Programáticas Estratégicas (DAPES/SAS/MS) e o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) responsáveis por demandar a CONITEC para a revisão do uso do palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 522/SAS/MS, de 13 de maio de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 92, de 15 de maio de 2013, seção 1, páginas 43 à 45.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO
Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN
Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

PORTARIA Nº 1.578, DE 3 DE OUTUBRO DE 2018

Concede autorização e renovação de autorização a estabelecimentos e equipes de saúde para retirada e transplante de órgãos.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento;

Considerando o Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento;

Considerando a Portaria nº 2.500/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a manifestação favorável da respectiva Secretaria Estadual de Saúde/Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos em cujos âmbitos de atuação se encontram as equipes especializadas e estabelecimentos de saúde, resolve:

Art. 1º Fica concedida autorização para realizar retirada e transplante coração ao estabelecimento de saúde a seguir identificado:

RETIRADA DE ÓRGÃOS E TECIDOS: 24.20
CORAÇÃO: 24.11
SÃO PAULO

I - Nº do SNT: 2 03 18 SP 05
II - denominação: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
III - CNPJ: 12.474.705/0001-20
IV - CNES: 2748223
V - endereço: Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/nº, Bairro: UNESP - Campus de Botucatu, Botucatu/SP, CEP: 18.618-687.

Art. 2º Fica concedida autorização para realizar retirada e transplante de tecido ocular humano ao estabelecimento de saúde a seguir identificado:

RETIRADA DE ÓRGÃOS E TECIDOS: 24.20
CÓRNEA/ESCLERA: 24.07
MINAS GERAIS

I - Nº do SNT: 2 11 18 MG 10
II - denominação: Hospital Actual - Actual Clínica Médica e Cirúrgica Ltda
III - CNPJ: 02.945.667/0001-92
IV - CNES: 3017362

V - endereço: Avenida Paranaíba, nº 695, Bairro: Centro, Patos de Minas/MG, CEP: 38700-190.

Art. 3º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante de rim aos estabelecimentos de saúde a seguir identificados:

RIM: 24.08
ALAGOAS

I - Nº do SNT: 2 01 99 AL 04
II - denominação: CHAMA - Complexo Hospitalar Manoel André Ltda
III - CNPJ: 04.710.210/0001-24
IV - CNES: 2005417
V - endereço: Rodovia AL 220, s/nº, Bairro: Zona Industrial, Arapiraca/AL, CEP: 57.300-440.

SÃO PAULO

I - Nº do SNT: 2 01 00 SP 28
II - denominação: Hospital Alemão Oswaldo Cruz
III - CNPJ: 60.726.502/0001-26
IV - CNES: 2076950
V - endereço: Rua João Julião, nº 331, Bairro: Paraíso, São Paulo/SP, CEP: 01323-020.

Art. 4º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante de fígado ao estabelecimento de saúde a seguir identificado:

FÍGADO: 24.09
SÃO PAULO

I - Nº do SNT: 2 02 00 SP 27
II - denominação: Hospital Alemão Oswaldo Cruz
III - CNPJ: 60.726.502/0001-26
IV - CNES: 2076950
V - endereço: Rua João Julião, nº 331, Bairro: Paraíso, São Paulo/SP, CEP: 01323-020.

Art. 5º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante coração aos estabelecimentos de saúde a seguir identificados:

CORAÇÃO: 24.11
RIO DE JANEIRO

I - Nº do SNT: 2 03 07 RJ 10
II - denominação: MS INC Instituto Nacional de Cardiologia
III - CNPJ: 00.394.544/0213-44
IV - CNES: 2280132
V - endereço: Rua das Laranjeiras, nº 374, 2º Andar, Bairro: Laranjeiras, Rio de Janeiro/RJ, CEP: 22240-006.

SÃO PAULO

I - Nº do SNT: 2 03 00 SP 26
II - denominação: Hospital Alemão Oswaldo Cruz
III - CNPJ: 60.726.502/0001-26
IV - CNES: 2076950
V - endereço: Rua João Julião, nº 331, Bairro: Paraíso, São Paulo/SP, CEP: 01323-020.

Art. 6º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante de tecido ocular humano aos estabelecimentos de saúde a seguir identificados:

CÓRNEA/ESCLERA: 24.07
BAHIA

I - Nº do SNT: 2 11 16 BA 02
II - denominação: HOSPITAL DE OLHOS LOUIS PASTEUR
III - CNPJ: 10.464.517/0001-95
IV - CNES: 6588956
V - endereço: Av. Acm Ed Louis Pasteur Compl Odonto Medico, nº 585, Bairro: Itaigara, Salvador/BA, CEP: 41.825-000.

GOIÁS

I - Nº do SNT: 2 11 00 GO 05
II - denominação: CBCO - Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos Ltda
III - CNPJ: 00.250.178/0001-90
IV - CNES: 2519283
V - endereço: Avenida Emília Taunes, nº 401, Bairro: Setor Bueno, Goiânia/GO, CEP: 74.210-010.

MATO GROSSO DO SUL

I - Nº do SNT: 2 11 02 MS 01
II - denominação: Instituto de Olhos de Três Lagoas IOTL
III - CNPJ: 02.413.389/0001-22
IV - CNES: 3132196
V - endereço: Rua Alfredo Justino, nº 425, Bairro: Centro, Três Lagoas/MS, CEP: 79.601-110

Ata da 116ª Reunião Ordinária da Conitec

Comitê de Medicamentos

14 de março de 2023

Presentes: AMB, ANS, ANVISA, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES/MS, SAPS/MS, SECTICS/MS, SE/MS, SESAI/MS, SGTES/MS, SVSA/MS e NATS.

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

Abertura do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Carlos Augusto Graboys Gadelha.

Assinatura das atas da 12ª e 13ª Reuniões Extraordinárias e da 115ª Reunião Ordinária da Conitec.

Apreciação pós audiência pública do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS.

Título da demanda: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1

Tecnologia: Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®)

Indicação: Tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR) em falha de tafamidis meglumina e pacientes em estágio 2.

Solicitação: Incorporação

Demandante: PTC Farmacêutica do Brasil LTDA

Apresentação das contribuições recebidas na Audiência Pública nº 05/2022 por: Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 110ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar



relacionada à transtirretina em pacientes em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1.

Recomendação Final da Conitec: Os membros do plenário da Conitec, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram, por maioria simples não recomendar a incorporação no SUS de Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1. Para essa decisão, a Conitec considerou a restrição orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 776/2022.

Apresentação das contribuições de consulta pública da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

Título do tema: Patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

Tecnologia: Patisirana sódica.

Indicação: Pacientes adultos diagnosticados com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Specialty Pharma Goiás LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo e a elevada razão de custo-utilidade.

Consulta Pública (CP) nº97 /2022: Disponibilizada no período de 21 de dezembro de 2022 a 09 de janeiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº /2022 por: técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Representantes da Sanofi Medley Farmacêutica, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do



Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (NATS-Unifesp).

ATA: A Ata sobre as tecnologias Inotersena nonadecassódica (Tegsedil[®]) e Patisirana sódica foram discutidas em conjunto pelo plenário. A reunião iniciou-se com a apresentação da técnica do DGTIS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) contextualizando as duas demandas (Inotersena e Patisirana) que serão analisadas simultaneamente por serem indicadas para a mesma doença e população, explicou o fluxo que será realizado para à apreciação das demandas. Apresentou uma breve contextualização da doença polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina (PAF-TTR), do PCDT (Protocolo Clínico de Doenças Terapêuticas) e lembrou que este contempla apenas os pacientes em estágio 1, o qual está disponível o medicamento tafamidis meglumina. Foi informado que as empresas estão pleiteando a incorporação para a população em estágio 2 da doença e aos que falham ao uso de tafamidis no primeiro estágio da doença. Foi explicado o fluxo das demandas até o dia atual, informado que ambos os medicamentos teve a sua eficácia e segurança reconhecida pelos membros da Conitec, lembrou que inotersena teve como recomendação final a não incorporação no SUS (Sistema Único de Saúde) e que a Secretária de Ciência e Tecnologia da época solicitou uma audiência pública para ouvir a sociedade sobre o tema, relatou que nesse período, pós recomendação final, a empresa apresentou algumas propostas de preço as quais serão apresentadas durante a apresentação das contribuições da audiência pública. Recordou que para o medicamento patisirana, será apresentado o retorno de consulta pública para a recomendação final da tecnologia, o qual também, teve recomendação preliminar como desfavorável a incorporação. Informou que em ambas as demandas a razão de custo-efetividade e o alto impacto orçamentário das tecnologias foram os determinantes para a recomendação desfavorável. Foi explicado que a empresa representando o medicamento patisirana submeteu a demanda no período de consulta pública do medicamento inotersena, e por isso essas duas demandas não foram analisadas simultaneamente na época, entretanto como foi solicitado a audiência pública para ouvir a sociedade sobre o tema, foi possível trazer as duas demandas juntas para que seja realizada a recomendação final de ambas. Informou o fluxo de apresentações, primeiramente a empresa PTC Farmacêutica fará a sua apresentação sobre o medicamento inotersena, após técnica do DGTIS trará as informações obtidas na audiência pública realizada para o inotersena, após a empresa Alnylam Farmacêutica do Brasil apresentará sobre o medicamento patisirana sódica, depois o NATS CCATES apresentará a consulta pública do patisirana e um PTC (Parecer Técnico Científico) realizado pelos técnicos do NATS comparando o dossiê das duas tecnologias, para que o plenário possa ter uma melhor



compreensão sobre a diferença entre as demandas e explicou que a sugestão seja que, a discussão ocorra apenas ao final de todas as apresentações e finalizou informando que está à disposição do plenário uma especialista sobre o tema para solucionar dúvidas que possam surgir durante o processo de decisão. Empresa PTC Farmacêutica agradece a oportunidade de esclarecer pontos da demanda, iniciou contextualizando a doença PAF-TTR e lembrando que é uma doença genética rara, progressiva e fatal que, se não tratada, tem uma expectativa de vida de 3 a 10 anos, lembrou o mecanismo de ação do medicamento inotersena, o qual tem a função de impedir a produção da proteína TTR. Recordou o estudo pivotal que avaliou a eficácia de inotersena, a qual já foi reconhecida pelo plenário. Relatou sobre o tratamento disponível no País e lembrou que existe uma parte da população dessa doença que está desassistida pelo SUS, lembrou os preços já propostos pela empresa ao Ministério da Saúde (MS) e recordou que durante a audiência pública foi solicitada pela antiga Secretária de Ciência e Tecnologia da época, que a empresa tentasse melhorar os descontos ofertados contribuindo assim, com a sustentabilidade do SUS (Sistema Único de Saúde) e relatou que após discussões internas a PTC Farmacêutica conseguiu oferecer ao MS o desconto de 27% mais 10% de doação sobre toda compra realizada ou 37% de desconto sobre o PMVG sem impostos e demonstrou a aplicabilidade do desconto ofertado, a economia que a incorporação poderá gerar, considerando que 10% de portadores de PAF atualmente são desassistidos atualmente pelo PCDT. A empresa questionou que se considerar a quantidade de judicialização que já ocorre atualmente, a incorporação de inotersena gerará uma economia ao sistema de saúde e demonstrou que o impacto gerado daqui a cinco anos será referente ao que já é gasto com a metade da estimativa de pacientes que já fazem o uso de inotersena através do processo de judicialização e concluiu demonstrando os benefícios que o uso de inotersena têm aos pacientes. A empresa também reforçou o compromisso de manter o desconto ofertado enquanto perdurar a incorporação de inotersena. Representante do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) reconheceu o esforço da empresa em atender ao pedido feito pela antiga secretária de Ciência e Tecnologia em fazer o máximo para trazer novas propostas de preços e relatou que ficou uma dúvida referente à quanto que esse desconto, essa diminuição do impacto orçamentário, refletirá na parte econômica principalmente sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), ressaltou que esse, é um dado que traz os parâmetros de eficiência ao sistema de saúde. Empresa respondeu que com essa nova proposta de preço a RCEI está abaixo de um milhão por QALY (anos de vida ajustados a qualidade), entretanto ressaltou que não tem esses valores exatos disponíveis no momento. Representante do Conass ainda questionou que não se deve usar a questão da judicialização como base para a incorporação de



tecnologias e solicitou a empresa, que isso não seja uma justificativa e nem um processo de viés ao processo de decisão do Comitê. Empresa agradece o apontamento e reforçou o benefício clínico do uso do medicamento, principalmente aos pacientes que fazem parte do estágio 2 da doença, e relatou sobre a esperança que é dada a esses pacientes com a possibilidade de tratamento, visto que a doença é de difícil diagnóstico e muitos pacientes são diagnosticados já em estágio 2 da doença. Representante da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde) agradeceu a colocação do Conass e reforçou sobre a questão da judicialização, da utilização da economia através desse processo, e reforçou que essa prática não deve ser utilizada para demonstração de economia ao sistema de saúde. Questionou a empresa sobre como é realizado o acompanhamento dos eventos adversos relatados nos estudos e se esses custos foram incluídos na análise do impacto orçamentário além da taxa de descontinuação do uso deste medicamento, se existe uma taxa conhecida. Empresa relatou que no estudo pivotal foi demonstrado alguns efeitos adversos, entretanto com o acompanhamento contínuo nos estudos de extensão não houve mais nenhum efeito adverso relatado, lembrou que a PTC Farmacêutica disponibilizou de forma gratuita aos pacientes o Programa AMA, esse programa fornece todo suporte ao paciente para garantir a segurança do tratamento. Sobre a descontinuação dos pacientes, empresa informou que foi incluída ao modelo econômico uma taxa de descontinuação de 11% e lembrou que na prática clínica observou um número bem menor de descontinuação do uso de inotersena. Reforçou que o custo do programa AMA não foi incluído no modelo econômico, pois este foi oferecido de forma totalmente gratuita para os pacientes que utilizarem o inotersena enquanto durar a incorporação do medicamento no SUS. Representante dos NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde) solicitou que a empresa lembre o quão essa diferença estatística apresentada se reproduz em relevância clínica, empresa respondeu demonstrando as escalas dos estágios da doença, principalmente refletindo sobre a função motora, entretanto ressaltou que essa doença afeta também a sensibilidade do paciente, a autonomia sobre o próprio corpo, quando se diz as questões estatisticamente significativas, diz sobre um paciente que faz uso de muleta e com o uso de inotersena o paciente volta a ter a sua vida normal sem apresentar sintomas mais fortes da doença, o que gera um grande impacto social na vida do paciente. Representante do CFM (Conselho Federal de Medicina) e do Conass, solicitou um pouco mais de objetividade nas respostas e que a questão da emotividade não prevaleça nas discussões, para não se tornar um viés ao processo de decisão do Comitê. Técnico do DGTIS questionou a empresa sobre o ofício encaminhado, solicitou esclarecimentos referentes aos descontos propostos, se esses descontos seriam apenas para o primeiro ano, caso ocorra a incorporação, ou se em todas as



compras efetuadas, relatou também que não ficou clara em como seria realizada a doação, a partir de qual compra a doação terá efeito e outro ponto é que a proposta foi apresentada apenas sobre o PMVG sem impostos. Empresa esclareceu que o desconto de 37% é válido tanto para o PMVG sem impostos quanto para o preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% e o desconto será durante todo o período de incorporação e relatou que a proposta não terá período de carência. Após apresentação da empresa técnica do DGITIS apresentou os resultados da audiência pública, explicou que fará um breve relato de toda a demanda para contextualizar o comitê, apresentou as evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário durante o processo de análise crítica do dossiê, apresentou os dados apresentados durante a consulta pública pela empresa PTC Farmacêutica, o qual a empresa apresentou um desconto de 23% sobre o PMVG 18% e PMVG sem impostos e que após a recomendação final desfavorável a incorporação, foi solicitado a audiência pública e que nesse período a empresa enviou uma nova oferta, dessa vez com 27% sobre o PMVG 18% e PMVG sem impostos. Apresentou as contribuições dos participantes durante a audiência e relatou que todos os participantes relataram a necessidade de medicamento para essa população, a qual é uma população desassistida pelo PCDT, todos relataram a eficácia e comodidade de aplicação do inotersena e ressaltaram que é necessário reverter essa situação, pois não se pode esperar pelo agravamento da doença. Técnica do DGITIS relatou que após a audiência pública, no mês de fevereiro de 2023, a empresa ofertou uma nova proposta, mantendo o desconto de 27% sobre o PMVG sem impostos e doando mais 10% de medicamento sobre o total vendido e que no mês de março de 2023, a empresa encaminhou outro ofício ofertando a o desconto de 37% sobre o PMVG sem impostos ou a manutenção do desconto de 27% com a doação de 10% sobre o total vendido. Após apresentação das informações obtidas na audiência pública realizada para o medicamento inotersena o representante da empresa demandante de incorporação do patisirana destacou os aspectos fisiopatológicos da PAF-TTR e a eficácia do medicamento, no que tange à redução no acúmulo de transtirretina (TTR) sérica e a reversão da polineuropatia. Saliou que os benefícios são melhores quando se inicia precocemente o tratamento com patisirana, que a redução na mortalidade foi demonstrada em quase cinco anos de acompanhamento e que o medicamento também melhora a cardiopatia dos pacientes. Ressaltou a eficácia do patisirana em qualquer estágio da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e em pacientes que já utilizaram tafamidis previamente. Informou que os resultados de uma comparação indireta sugerem eficácia superior do patisirana no tratamento da neuropatia frente à inotersena. Mencionou que algumas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) recomendam o patisirana para o tratamento da PAF-TTR, inclusive conforme indicação em bula,



e que atualmente cerca de 2.500 pacientes são tratados com patisirana em todo o mundo. Ratificou o desconto de 41,8% no preço do medicamento, tanto para importação direta quanto para o PMVG18%. Evidenciou o impacto orçamentário (IO) ao final de cinco anos de aproximadamente R\$ 371,0 milhões a R\$ 533,0 milhões com a possível incorporação da tecnologia, considerando uma difusão inicial de 20% e a modalidade de compra. Enfatizou que o acordo de compartilhamento de risco (ACR) propõe o reembolso do custo com o tratamento de cada paciente nos últimos 12 meses em caso de progressão da doença, que será avaliada por meio do estágio PAF do paciente a cada 12 meses durante estudo prospectivo de fase IV. Questionado sobre a descontinuação do tratamento, a progressão da doença, os eventos adversos (EA) e a necessidade de monitoramento e acompanhamento no uso do patisirana, argumentou que menos de 1% dos pacientes descontinuam, cerca de 15% a 20% podem progredir, que a maioria dos EA está relacionado com a infusão do medicamento e que o patisirana não necessita de monitoramento. O colaborador do CCATES ressaltou que o Projeto Raras do MS identificou a mutação Val30Met no gene TTR como a mais frequente para a doença no Brasil e que qualquer medicamento relacionado à terapia gênica deve considerar esta particularidade. Enfatizou sobre a sobreposição entre as classificações existentes para PAF-TTR, de acordo com a gravidade dos sintomas, e as suas limitações devido a individualidade de cada paciente. Compartilhou que a sobrevida mediana em aproximadamente 12 anos do transplante hepático apontado por um estudo próprio realizado com dados nacionais apresenta resultado compatível com a sobrevida adicional de PAF-TTR. Reforçou que o mecanismo de silenciamento gênico da TTR do patisirana ainda não demonstrou maiores efeitos colaterais, que o desfecho de eficácia é por meio de escalas que avaliam principalmente a dor e a mobilidade dos pacientes, como a mNIS+7, e que ainda não há marcadores bioquímicos para a polineuropatia. Ressaltou que as evidências demonstram diminuição da pontuação na escala mNIS+7, em todos estágios da doença e nos pacientes com mutação Val30Met, melhorias na qualidade de vida e redução no estresse cardíaco. A colaboradora do DGITS informou que foram recebidas 325 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião, sendo que 322 discordaram da recomendação preliminar da Conitec. O alto custo da patisirana, o direito à saúde e à vida, a importância da inovação, a necessidade de alternativas terapêuticas, a expectativa e a qualidade de vida, a estabilidade do quadro, a redução dos sintomas, a trajetória genético-familiar da ATTRh e a sua gravidade, a possibilidade de economia para o SUS e a recomendação favorável de agências internacionais de ATS se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. A eficácia, a expectativa de vida, a qualidade de vida e a redução de internações foram considerados os pontos positivos na experiência com patisirana. Como pontos negativos,



foram considerados os EA, a via de administração, o acesso e o IO. Na experiência com outras tecnologias, a eficácia e a estabilidade do quadro se destacaram como ponto positivo entre inotersena, tafamidis e transplante hepático. Os EA, a eficácia parcial e a dificuldade de uso se destacaram como pontos negativos do inotersena. O acesso, a eficácia parcial e os EA se destacaram como pontos negativos do tafamidis. Os riscos, o acesso, o procedimento invasivo, a progressão da doença e a qualidade de vida se destacaram como pontos negativos do transplante hepático. Tafamidis e inotersena foram os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. O colaborador do CCATES informou que foram recebidas 61 contribuições por meio do formulário técnico científico, sendo 13 com argumentos técnico científicos, e que 92% discordaram da recomendação preliminar. Em relação às evidências clínicas, as contribuições destacaram a eficácia e a segurança do patisirana, mas também apontaram para o custo do tratamento e a elevada razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Com relação a AE, algumas contribuições destacaram que as consequências da ATTRh para o paciente deveriam ser consideradas. Todavia, o CCATES reforçou que o modelo apresentado pelo demandante contemplou o detalhamento dos custos do melhor cuidado disponível conforme os estados de saúde, prevendo questões relevantes com o tratamento. Em relação à análise de impacto orçamentário (AIO), as contribuições destacaram que a ausência de tratamento poderia ser mais onerosa, tanto para o SUS quanto para o paciente. A empresa demandante apresentou nova proposta comercial, contendo um desconto final de 41,8% por frasco de patisirana, resultando em R\$ 35.134,02 para compra local e R\$ 25.033,42 para importação direta, e um ACR, que avaliaria o desempenho do patisirana em 12 meses e com o consequente reembolso dos custos investidos em caso de progressão da PAF. Para a AE, considerando o novo preço proposto e os valores de utilidade mais adequados, a RCEI foi de R\$ 1.991,594 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), com compra local, e R\$ 1.383.129 por AVAQ, com importação direta. Para a AIO, considerando o novo preço proposto, os valores incrementais acumulados em cinco anos poderiam variar de aproximadamente R\$ 371,0 milhões a R\$ 534,0 milhões, a depender do *market share* e da forma de aquisição do medicamento, por compra local ou importação direta. Na análise comparativa das demandas, o colaborador do CCATES enfatizou que o mecanismo de silenciamento gênico diverge entre patisirana e inotersena. A colaboradora do CCATES destacou que ambas as tecnologias necessitam de suplemento de vitamina A pelo paciente; que o patisirana é de infusão intravenosa a cada três semanas e que o inotersena é administrado de forma subcutânea, semanalmente, por meio de seringa preenchida; que o custo anual do tratamento com patisirana pode variar de aproximadamente R\$ 851,0 mil, com importação direta, a R\$ 1,1



milhão, com compra local, e com inotersena de aproximadamente R\$ 953,0 mil, com importação direta, a R\$ 1,6 milhão, com compra local; que o patisirana foi superior ao inotersena na melhora ou na estabilização do escore mNIS+7, na qualidade de vida, no índice de massa corporal e no escore de PND (*polyneuropathy disability score*); que o patisirana apresenta preocupações com reações relacionadas com a infusão e o inotersena com trombocitopenia e glomerulonefrite; que o patisirana apresentou ganho de 5,89 AVAQ e RCEI de R\$ 1.991,594 por AVAQ, com compra local, e R\$ 1.383.129 por AVAQ, com importação direta, e o inotersena apresentou ganho de 6,56 AVAQ e RCEI de R\$ 3.178.112 por AVAQ, com compra local, e R\$ 1.852.337 por AVAQ, com importação direta, apesar de todas as diferenças metodológicas entre os modelos apresentados; que a agência canadense de ATS, CADTH, sugeriu dominância do inotersena pelo patisirana; que o IO incremental em cinco anos por importação direta com a incorporação do inotersena seria de aproximadamente R\$ 321,8 milhões, com a incorporação do patisirana seria de aproximadamente R\$ 287,4 milhões e com a incorporação de ambas as tecnologias seria de aproximadamente R\$ 304,6 milhões, a depender do *market share* e da difusão; que as agências internacionais de ATS do Reino Unido (NICE), da Escócia (SMC) e do Canadá (CADTH) recomendam patisirana e inotersena para ATTRh, com algumas considerações específicas entre elas; que o ACR de ambas as tecnologias necessitam considerar a subjetividade dos desfechos, a condução da avaliação de desempenho pelo MS, os custos que serão contemplados e a escolha por desfechos que representem benefícios clínicos e que foram utilizados nos ensaios clínicos randomizados (ECR) e que o monitoramento das tecnologias incorporadas, como o do inotersena, caberá ao SUS. A médica especialista destacou que cerca de 30% dos pacientes não respondem ao tafamidis, principalmente devido às dificuldades em se realizar precocemente o diagnóstico, onde o medicamento se mostra mais eficaz; que cerca de 25% são pacientes no estágio 2 da ATTRh e que ainda existe a sobreposição no que tange ao estágio da doença, considerando a dificuldade do diagnóstico e a ausência de opção terapêutica para o tratamento destes indivíduos. Salientou que o estágio 2 permanece por muitos anos e que o paciente em estágio 1 avançado já não deveria utilizar o tafamidis, pois representa um desperdício com a vida do paciente e com os recursos do SUS. Reforçou que a judicialização é uma realidade e que a situação está insustentável, pois estas tecnologias propostas iniciaram as suas pesquisas há muitos anos, estão aprovadas em muitos países há muito tempo, a eficácia delas está comprovada e já se estudam os silenciadores de segunda geração, o que favorece a escolha do paciente e dos profissionais por esta estratégia, embora existam profissionais que prefiram incluir os seus pacientes em estudos clínicos quando estão em andamento. Recomendou cautela com a comparação dos ECR do inotersena e do patisirana, principalmente devido as diferenças



que existem entre as populações e as escalas NIS+7 utilizadas, o que lhe faz acreditar que estas tecnologias possuem eficácia comparável até que surja comparação direta entre os medicamentos. Informou que a administração do inotersena o credencia a ser mais utilizado, devido às particularidades regionais do país e à dificuldade de se viabilizar a infusão do patisirana no SUS. Salientou que, assim como o inotersena necessita de acompanhamento devido à dosagem de plaquetas e função renal, a patisirana necessita de acompanhamento médico devido à pré-medicação intravenosa e durante a sua infusão. Questionada, esclareceu que ambas as tecnologias apresentam pontos positivos e negativos, que a opção pelos dois medicamentos representaria um cenário favorável no SUS, embora uma opção entre as duas já seria um avanço, e que a migração de tratamento entre o inotersena e o patisirana seria possível, sem maiores prejuízos para o paciente. Representante da SECTICS perguntou à especialista sobre o uso contínuo dos medicamentos, se existe uma estimativa de uso dessas terapias ou se elas ficam de manutenção por toda a vida do paciente. Especialista esclareceu que se o paciente não apresentar nenhum critério de parada previsto em bula, continuar respondendo ao tratamento, o paciente tem indicação de uso do medicamento para o resto da vida. Representante do Conass questionou ao técnico do CCATES sobre a comparação da efetividade incremental em relação ao tafamidis e não a nada como foi o proposto pelas empresas, visto que a especialista trouxe uma perspectiva mais pragmática que esses pacientes usam tafamidis por 6 meses a um ano para confirmação da não resposta ao uso, pois os ICERs apresentados são comparados a nada, entretanto ficou claro que esses pacientes continuam a usar tafamidis por um período mesmo sem resposta ao tratamento. SECTICS lembrou que tafamidis é para pacientes em estágio 1 e no caso existe esse borderline, em que não sabem o momento exato de parar com o uso de tafamidis e quando há de fato a progressão da doença para estágio 2. Especialista esclareceu que tem uma visão leiga dessa parte econômica de cálculo, mas acredita que a partir do momento que houver a disponibilização de tratamento para pacientes em estágio 2, não haverá esse borderline, visto que o especialista poderá dizer que o paciente tem indicação de iniciar um novo tratamento. Representante da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) faz um questionamento em relação à dose, visto que o uso é prolongado, se há alguma diferença com o passar do tempo à medida que o paciente adquire mais peso, pois em outras discussões semelhantes considerou-se a dose e os serviços envolvidos no contexto da aplicação que é um pouco do que está sendo avaliado, uma das tecnologias é uma seringa preenchida versus uma medicação de infusão que aparentemente pelo que a especialista colocou não é simples do ponto de vista de manejo. Especialista explicou que para a infusão deste medicamento é necessário a manutenção dos dados nutricionais,



especificamente o índice de massa corporal, explicou que na maioria dos casos o índice de massa corporal é mantido, entretanto relatou que têm alguns pacientes obesos e/ou que adquirem peso durante o tratamento, nesses casos muda o cálculo e o paciente pode usar de dois a três frascos, dessa forma o cálculo de quantidade a ser administrado no paciente pode mudar, entretanto é de conhecimento que a maioria dos pacientes portadores de PAF possui o índice de massa corporal baixo. Após todos os esclarecimentos da especialista foi aberto a votação. Representante da SECTICS reforçou sobre a cronologia das duas tecnologias, relatou que atualmente para essa doença há um grupo desassistido no SUS, que são os pacientes portadores do estágio 2 e pacientes que falham ao uso tafamidis no primeiro estágio da doença. Relatou os descontos apresentados pelas duas empresas, os quais são semelhantes e que considerando a fala da especialista, na prática clínica é necessário ter uma opção de tratamento, que devido à gravidade da doença também deve ser considerado que há pacientes distantes dos centros de infusão, dessa forma para uma possível decisão também deve ser considerado o manejo dos pacientes. Em relação ao preço percebe-se uma concorrência entre as duas empresas, considerando a incidência de PAF-TTR acredita que a doença pode ser considerada como uma doença ultra-rara e dessa forma, haverá uma flexibilização do parâmetro do limiar de custo-efetividade, em termos de dados reforçou que 1/3 da população não responde ao tafamidis, reforçou que em termos de eficácia as tecnologias demonstram uma qualidade de evidência boa e suficiente, relatou que a princípio estava tendenciosa a uma possível incorporação do patisirana devido aos estudos demonstrarem uma melhor tolerabilidade e menos eventos adversos, entretanto, com a explicação da especialista ficou claro que esses eventos adversos são contornados quando utilizado o inotersena. Técnico do CCATS traz uma informação que emergiu durante a fala da doutora, informou que foi realizado uma consulta rápida e que há um ensaio clínico de um medicamento chamado vutrisirana, o qual é da mesma empresa do patisirana, entretanto terá aplicação subcutânea, está aprovado no FDA (Food And Administration) o que provavelmente facilitará a aprovação na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), dessa forma essa informação é um alerta ao comitê, considerando o horizonte tecnológico e que este medicamento é com um princípio ativo análogo ao patisirana. Sobre a incerteza de dados de mundo real da efetividade clínica, técnico do CCATES relatou que o cuidado metodológico com os estudos epidemiológicos são parâmetros importantes na tomada de decisão, entretanto acredita-se que o principal problema dessas demandas é o custo das tecnologias. Informou que é uma doença ultra-rara se realmente os pacientes forem colocados no protocolo apenas em estágio 2, entretanto esse número pode ser aumentado considerando a prática clínica, como colocado pela especialista, pois pode ocorrer uma



transposição do estágio 1, dizendo que o paciente avançou para o estágio 2, visto que, o enquadramento desses estágios é realizado através de questionários. Ressaltou que os médicos entendendo que essas alternativas são melhores do que a já disponível, e considerando a prática clínica é comum o médico enquadrar um paciente para o relatório e que essas implicações podem elevar o custo. Representante da ANS relatou que é uma questão difícil, o que percebeu nas discussões é que do ponto de vista de audiência pública, basicamente o acréscimo de informações foi no sentido de negociação de preço. Informou que para a ANS, importação direta, mecanismos de acordo de risco compartilhado ou negociação da forma apresentada, não tem impacto da cobertura do uso da medicação, entretanto ressaltou que, uma vez decidido e publicado a incorporação no SUS a incorporação é automática na saúde suplementar, com dispensação antes mesmo da compra realizada pelo SUS. Do ponto de vista da saúde suplementar a agência fica numa situação complexa, relatou que não entraria no mérito de diagnóstico precoce das políticas relacionadas as doenças raras, mas do ponto de vista do valor e da negociação da forma como foi apresentada, inclusive a primeira tecnologia, é que te oferecem tanta coisa que você não sabe de fato quanto vai custar. Nesse sentido a manifestação da ANS havendo a incorporação pelo SUS e a ANS fazendo a incorporação automática, fica o questionamento de como fica a negociação do preço. Assim, a agência manifestou desfavorável a incorporação de ambas as tecnologias. Representante do CFM reforçou sobre os recursos utilizados para atender a população e que pensando sobre o limiar de custo efetividade estabelecido no final do ano passado para doenças raras e ultra-raras, fala-se de uma flexibilização de até três vezes o valor estabelecido. Relatou que o comitê não pode comparar com os outros países que incorporaram esses medicamentos, pois estes têm uma capacidade financeira de arcar com custos maiores do que o do nosso país, e que considerando a nossa realidade deve-se levar em conta que este dinheiro sairá de algum lugar e que essa decisão pode prejudicar a assistência a outros pacientes. Ressaltou que foi documentada a eficácia, a questão de comodidade, eficácia mesmo com os efeitos colaterais relatados no estudo pivotal e ressaltou que de qualquer forma a questão do custo é uma limitação, esse recurso fará falta em outras áreas. Ressaltou que a indústria farmacêutica, tem seu interesse dentro da ética e reforçou que o comitê não pode ficar refém desses valores, da questão da judicialização, da questão de usar o tafamidis sem indicação e concluiu afirmando que os custos apresentados são os limitantes dessa demanda. Representante da SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) lembrou a proposta de análise comparativa entre os dois medicamentos realizada pelo CCATES e ressaltou que foi importante para um melhor entendimento dos eventuais benefícios e vantagens de cada uma das tecnologias, relatou que a doença é classificada como ultra-rara.



Entende-se que doença rara garante uma certa flexibilização em tudo o que foi decidido para o limiar de custo-efetividade, mas ressaltou que, ainda que esteja falando de um percentual cinco vezes maior, os valores estão muito longe da relação apresentada e relatou uma preocupação, porque essa relação pode estar subestimada uma vez que em um eventual cenário de incorporação, boa parte dos pacientes migrarão do estágio um para a nova à tecnologia, pode ser que essa relação que já está alta esteja aquém daquilo do que a comissão estabeleceu como parâmetro para guiar as decisões. Ressaltou que entende a frustração dos pacientes, que são tecnologias que apresentam índices de eficácia relativamente claros quando em comparação com outras doenças raras, sabe-se que é uma demanda não atendida no SUS, mas ressaltou que é sempre muito importante em especial nesse momento de retomada, numa nova gestão, novos representantes das entidades no comitê, que relembrem das dimensões para decisão, para recomendação ou não recomendação, e que elas não se restringem apenas a eficácia, efetividade e segurança, mas aos parâmetros de custo-efetividade e impacto orçamentário. Relembrou as propostas de preços recentes apresentadas e destacou que elas estão bem alinhadas, ficou parecendo que uma empresa ficou tentando alcançar basicamente o preço e o impacto financeiro a partir do preço da outra. Concluiu que, ainda que flexibilize, considerando um cenário de possível migração de pacientes de um estágio para outro, as relações de custo-efetividade e impacto financeiro ainda vão estar muito maiores do que os números apresentados e que nesse momento por mais que reconheça um certo potencial, reconheça que é uma população não atendida acredita que ainda não foi alcançado a questão financeira orçamentária. Representante do Conass esclareceu que diante do cenário a tendência é manter a consistência do que vem decidindo nas últimas situações e insistiu na questão de custo-efetividade em relação ao tafamidis, relatou o 1/3 de pacientes que não respondem e questionou se é possível a conferência desses dados. Reforçou que é um problema grave, dramático, entretanto ressaltou a importância de manter a consistência nessas situações, então diante do que está sendo apresentado, acredita que ainda não foi alcançando a questão financeira. Técnica do DGTIS e coordenadora do MHT (Monitoramento do Horizonte Tecnológico) informou que esse dado foi apresentado na apreciação inicial do inotersena e estava condizente com o que o demandante apresentou. Representante do Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) informou que acompanha o voto da SAES e do Conass e trouxe a informação sobre os valores per capita de outros países que incorporaram esses medicamentos, e mostrou que o do Brasil é bem inferior ao per capita em saúde nesses países, ressaltou que é interessante trazer essas informações para que fique claro às pessoas que fazem uma crítica forte para a discussão da custo-efetividade. CFM acrescentou



que as questões dos limiares de custo-efetividade devem ser melhores discutidas para que não haja decisão individual. Entende que o médico, o profissional de saúde, quer defender o seu paciente, dessa forma, ele vai prescrever, vai recomendar mudança de estágio, entende que cada médico tem o seu direito, inclusive de judicializar, pois seu papel é lutar pelo paciente. Entretanto, entende que o papel do comitê é diferente, deve-se avaliar as questões de saúde pública, considerando que é um recurso público e que este é limitado, deve-se entender que falta coisas críticas, coisas que precisam ser mantidas, assistência em muitas áreas que não estão sendo oferecidas e com essa dúvida quanto às questões de custo sobre os dois medicamentos, o CFM vota desfavorável a incorporação. Técnica do DGTIS reforçou que essa discussão não pode ser reduzida ao limiar, o limiar é apenas um orientador, não é um número absoluto e decisivo, é um parâmetro para a tomada de decisão não necessariamente ele é definitivo. Lembrou que no nosso país há uma variedade de enfermidades e que existem doenças negligenciadas, doenças da pobreza e que deve haver o discernimento em relação as evidências. Ressaltou que essa parte relacionada às doenças raras sempre irá aparecer e ressaltou a preocupação em colocar o limiar como sendo o parâmetro definitivo e lembrou que a decisão não deve focar apenas nos desafios do sistema, existe desafios na atenção primária, em regiões de saúde, nas redes de atenção e que esses desafios não impedem que a população continue tendo doença crônica, degenerativa, que não continue nascendo crianças manifestando doenças raras e ultra-raras. Ressaltou que nesse momento de votação cada entidade é legítima dentro do seu papel, entretanto reforçou que não necessariamente a discussão do limiar seja realmente a justificativa no final para negar ou não a incorporação de tecnologias. Representante do CFM, concordou com o exposto pela técnica do DGTIS e complementou que o limiar é um ponto de referência para os membros do comitê, entretanto acredita que não chegou à conclusão sobre esse ponto de referência, que é necessário ter esse ponto estabelecido para não ultrapassar as referências para essas doenças raras e ultra-raras. Representante do NATS acompanhou o voto das outras entidades considerando toda documentação levantada e também as discussões que foram apresentadas no comitê. Representante do Conass ressaltou que é importante entender a racionalidade, existem muitos outros critérios no processo de decisão, e acredita que ninguém está colocando o limiar como único critério no processo de decisão, os verdadeiros bloqueadores da decisão são eficácia e efetividade e depois de demonstrando, deve estar em acordo o limiar de custo-efetividade, o comitê precisa ter um argumento racional para aceitar esse limiar e questionou qual foi o argumento que surgiu hoje para justificar a violação do limiar. Representante da Anvisa concordou com todas as falas que foram feitas até o momento, ressaltou que é preciso



que exista um instrumento que ajude o comitê nesse momento, essa é uma situação que ocorre com frequência. Ressaltou que estava tendencioso a se posicionar a favor de uma das tecnologias, mas de fato ficou confuso em relação a todas as considerações feitas, principalmente em relação ao tafamidis, tecnologia que já está disponível, e que caso uma das tecnologias fossem incorporadas seria necessário uma atualização no protocolo, seria necessário que fizesse amarrações claras sobre a migração de um tratamento para o outro, porém depois de toda essa discussão bastante rica e que agregou bastante para a decisão acompanhou a maioria pela não incorporação de nenhuma das tecnologias. Representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) absteve-se da votação, reforçou que as decisões do comitê não podem ser pautadas em relação às ações judiciais, entretanto a função do CNS é preservar o SUS, quando se tem a apresentação de uma tecnologia que custa mais barato ao Estado brasileiro, ao SUS, que caso incorporado, ainda haverá a possibilidades de negociações perante ao DLOG (Departamento de Logística em Saúde), chama atenção essa decisão muito rígida, informou que não leva em consideração o que acontece no judiciário, entretanto ele gera custos ao Estado, custos não programados ao Estado brasileiro, ao SUS, reforçou a necessidade de um debate mais lúcido em relação aos limiares, deixar bem claro essa questão e ressaltou que o comitê não pode fechar os olhos como se não existisse a judicialização, pois onera o SUS e alerta para ter cuidado em relação a essas discussões. Representante da SECTICS ressaltou que os pacientes vão continuar sem opção de tratamento, lembrou sob 1/3 dos pacientes que irão evoluir na doença, que no horizonte tecnológico foi previsto a segunda geração do patisarana, pode ser que seja apenas uma questão de comodidade posológica ou se vier com uma resposta melhor provavelmente haverá um custo mais alto. Concordou com todos os posicionamentos elencados e acompanhou o voto dos demais, e ressaltou que entende a questão da condição clínica desassistida que vai ficar no SUS nesse momento. Representante do CFM fez uma consideração quanto a questão da judicialização, que de acordo com o decreto de agosto de 2022 que alterou a composição da Conitec, membros da justiça poderão participar das reuniões, considerando a judicialização sugeriu que poderíamos convidar os membros da justiça para participar e entender as decisões tomadas na Conitec, dessa forma, eles poderão ouvir os argumentos que são tomados, considerando a sua autonomia nas decisões da justiça. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação no SUS do e Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não



respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1. Para essa decisão, a Conitec considerou a elevada razão de custo efetividade incremental e o impacto orçamentário gerado ao SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 796/2023.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação no SUS da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental do patisirana. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 797/2023.

Apreciação inicial do rituximabe como terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas ao anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave.

Título da demanda: Rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Tecnologia: Rituximabe.

Indicação: Terapia de indução de remissão dos pacientes adultos com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), ativa e grave.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) Cochrane do Brasil, consultores técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e pacientes com VAA.

ATA: Um dos colaboradores do Nats contextualizou a demanda. Na sequência, um segundo colaborador do Nats iniciou a apresentação do relatório de recomendação, caracterizando a condição clínica e a tecnologia em avaliação. Foram apresentados também o preço proposto pelo demandante (R\$ 264,99 por frasco com 10 mL), referente à compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG), disponível no Banco de Preços em Saúde (BPS), além do preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% (R\$ 996,10 – R\$ 10.438,75) e o menor preço praticado em compras públicas (R\$ 250,00 por frasco com 10 mL). Foi apresentada



também a pergunta de pesquisa que orientou a busca por evidências científicas: "qual é a efetividade e segurança do uso de rituximabe comparado a ciclofosfamida para o tratamento de indução de remissão de pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA e para os casos de recidiva da doença?". Em seguida, foram apresentadas as evidências clínicas, baseadas em 4 artigos de 2 ensaios clínicos (RAVE-INT e RITUXVAS). Em relação aos efeitos desejáveis da tecnologia, no estudo RAVE-INT, que comparou rituximabe com ciclofosfamida oral, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos desfechos remissão completa e redução de prednisona em 6 meses e remissão sustentada em 12 e 18 meses. Em relação ao desfecho recidiva, os resultados favorecem o rituximabe aos 6 e 12 meses, sem diferença entre os medicamentos aos 18 meses. Para o desfecho mortalidade, não houve diferença entre os grupos. No estudo RITUXVAS, que comparou rituximabe associado a ciclofosfamida intravenosa com ciclofosfamida intravenosa, não houve diferença entre os grupos para os desfechos remissão aos 6 e 24 meses e mortalidade. A certeza da evidência para todos esses desfechos foi considerada baixa. No que diz respeito aos efeitos indesejáveis, não houve diferença entre os grupos em ambos os estudos. A certeza da evidência para esse desfecho foi moderada no estudo RAVE-INT e baixa no estudo RITUXVAS. O colaborador do Nats destacou como limitações das evidências clínicas apresentadas, a escassez de evidências e as diferenças nos desenhos e limitações metodológicas dos estudos. Os resultados da avaliação de custo-utilidade, que comparou o rituximabe associado a metilprednisolona e prednisona com ciclofosfamida oral associada a prednisona e posterior uso de azatioprina para pacientes com GPA e MPA refratários à terapia com ciclofosfamida, em um horizonte temporal de 1 ano, apontaram um custo incremental de R\$1.254,91 e uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 5.085,49. A análise de sensibilidade determinística indicou que os parâmetros que geraram maior influência no modelo foram a utilidade da remissão e a probabilidade de leucopenia por ciclofosfamida. Na análise de sensibilidade probabilística, o rituximabe se manteve custo-efetivo, considerando um limiar hipotético de R\$ 20.000,00 em toda a simulação. A curva de aceitabilidade mostrou que o rituximabe passa a ser custo-efetivo a partir de um limiar de R\$ 5.000,00. As limitações da avaliação econômica apontadas pelo colaborador do Nats foram a escolha da população (pacientes em recidiva no início do estudo RAVE-INT e remissão completa com redução de glicocorticoides aos 6 meses), a obtenção indireta dos dados de utilidade, através da transformação dos dados SF-36 em EQ5-D do estudo RAVE-INT, e a falta de dados brasileiros sobre VAA. O impacto orçamentário, considerando dois cenários: (1) a taxa de prevalência de MPA e GPA da América Latina (0,0041%) e (2) a frequência de vasculites sistêmicas encontradas em 7 centros brasileiros de referência em atenção especializada. A taxa



de difusão do mercado foi de 20% ao ano. O Impacto orçamentário incremental acumulado nos cinco anos (2023-2027) foi de R\$ 25.855.013,14 no cenário 1 e R\$ 4.792.636,63 no cenário 2. A principal limitação da análise de impacto orçamentário apontada pelo colaborador foi a escassez de estudos epidemiológicos de VAA na perspectiva do Brasil. Por fim, o colaborador apresentou as recomendações internacionais encontradas pelo grupo elaborador sobre rituximabe para VAA, as quais apontam que o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de rituximabe em pacientes com VAA. O colaborador conclui que o rituximabe pode representar uma estratégia alternativa para o tratamento de VAA, sendo que o grupo que mais se beneficiou do rituximabe foi o de pacientes em recidiva da doença. Ele destacou também que não houve diferença estatisticamente significativa entre rituximabe e ciclofosfamida para o desfecho eventos adversos. Ao fim da apresentação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) questionou o colaborador do Nats se o estudo que avaliou a ciclofosfamida intravenosa como comparador também demonstrou a não inferioridade do rituximabe. O colaborador informou que ambos os estudos, tanto o que avaliou a ciclofosfamida oral quanto o que avaliou ciclofosfamida intravenosa, apresentaram resultados similares do ponto de vista estatístico. A representante da SECTICS/MS também questionou se o demandante fez alguma consideração sobre a escolha da via de administração de ciclofosfamida no tratamento da VAA. O colaborador do NATS respondeu que não. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) questionou a disponibilidade de ciclofosfamida no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa indicação e manifestou-se contrário ao uso de um comparador ativo nesta avaliação. Ele sugeriu que o rituximabe para o tratamento da VAA fosse avaliado quanto às evidências clínicas e econômicas em comparação com a ausência de tratamento. A seguir, foi apresentado o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) elaborado pelo DGITS, onde foram detalhados a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão utilizados. Foram identificadas quatro tecnologias, detalhadas de acordo com suas características de uso e os estudos em andamento. A apresentação da perspectiva do paciente foi iniciada por uma consultora técnica do DGITS. Ela informou que 30 pessoas se inscreveram na consulta pública nº 35 de 2022 aberta para este tema. O primeiro paciente a apresentar a sua experiência com a doença representou os casos de VAA com diagnóstico recente. Ele informou que os sintomas da doença tiveram início em 2019 e o diagnóstico foi confirmado em 2020. Atualmente, encontra-se com um quadro de perda auditiva permanente bilateral. Ele iniciou o tratamento com Metotrexato associado à prednisona, apresentando muitos efeitos colaterais e evolução da



perda auditiva. Em abril de 2022, iniciou o tratamento com rituximabe associado à prednisona. Ele relatou que apresentou um quadro de anafilaxia na primeira sessão de tratamento, que não se repetiu nas infusões seguintes. Quanto às manifestações clínicas e marcadores da VAA, o paciente relatou uma melhora importante desde o primeiro ciclo de infusões do rituximabe. A segunda paciente a compartilhar sua experiência com a doença representou os casos de VAA em recidiva. A paciente informou que foi diagnosticada em 2018 com GPA em um estágio avançado da doença. Devido ao atraso no diagnóstico, a paciente perdeu parte das estruturas faciais, incluindo o septo nasal, tendo sido submetida a seis cirurgias nasais. A paciente iniciou o tratamento com glicocorticoides e ciclofosfamida intravenosa, apresentando diversos efeitos adversos decorrentes do uso da ciclofosfamida e progressão da doença. Ela teve a dose de glicocorticoide aumentada e foram adicionados ao tratamento metotrexato e azatioprina, porém a doença continuou progredindo. No sexto mês de tratamento, houve remissão da doença e a paciente passou a receber apenas azatioprina. Em um mês, ocorreu um episódio de recidiva, com indicação do uso de rituximabe pelo médico da paciente. No entanto, o tratamento não foi possível devido à indisponibilidade do medicamento tanto no SUS quanto na ANS. A doença evoluiu com um quadro de isquemia mesentérica grave, levando à perda de parte do intestino delgado da paciente. Após as complicações, a paciente iniciou o uso do rituximabe, apresentando remissão da doença. Durante as infusões, a paciente relatou um episódio de anafilaxia e um episódio de picos hipertensivos graves. Seis meses após o início do tratamento com rituximabe, a paciente teve um novo episódio de VAA semelhante ao anterior. No entanto, a paciente atribuiu ao rituximabe a melhora da doença e a volta às suas atividades diárias. Após questionamentos da consultora técnica do DGITIS sobre os efeitos adversos da ciclofosfamida, a representante dos pacientes com quadros de recidiva da doença acrescentou que apresentou náusea, vômito, indisposição e hipotensão postural durante as infusões e destacou o desconforto que sentiu ao saber que a infertilidade é um efeito colateral da ciclofosfamida. Os pacientes relataram que o rituximabe teve um impacto positivo em sua qualidade de vida. Durante a discussão, o representante do Conass questionou a disponibilidade da ciclofosfamida no SUS. O representante da SAES esclareceu que a ciclofosfamida intravenosa está incorporada no SUS, para a indicação, através do procedimento de pulsoterapia. O representante da SAES também destacou as recomendações recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia que não apontam diferenças na indução de remissão da VAA entre a ciclofosfamida oral e a pulsoterapia em curto prazo, com um grau de recomendação A. A representante dos Nats sugeriu que os resultados da avaliação GRADE fossem apresentados separadamente para os dois estudos, devido aos comparadores e desenhos diferentes. A representante da SECTICS/MS sugeriu que o



relatório fosse devolvido ao grupo elaborador para fazer as correções apontadas no GRADE e nos estudos econômicos (com ciclofosfamida intravenosa como comparador) e que fosse reapresentado em uma outra reunião da Conitec. O representante do Conass reafirmou que considera adequada a avaliação do rituximabe *versus* a ausência de tratamento, uma vez que existe a possibilidade do uso do rituximabe como tratamento de primeira linha. Ele também questionou o Nats sobre a disponibilidade de evidências da comparação entre rituximabe e ciclofosfamida intravenosa. O Nats reafirmou que as evidências são limitadas e que a análise seria reduzida a um estudo. O Nats ainda destacou que as evidências encontradas são superiores para os casos de pacientes em recidiva da doença, sugerindo que a avaliação se concentrasse neste subgrupo. Após o questionamento do representante do Conass sobre a disponibilidade de estudos de rituximabe *versus* placebo, o Nats informou que fez uma busca na literatura sem restrição do comparador e não encontrou outros estudos além daqueles incluídos no relatório. Posteriormente, uma integrante do Nats identificou um estudo que compara rituximabe *versus* nenhuma terapia de manutenção na VAA. O comitê decidiu disponibilizar o relatório para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do rituximabe para VAA no SUS, com a condição de que o grupo elaborador dê ênfase na análise para o subgrupo de pacientes com recidiva da doença e reavalie o comparador atual (ciclofosfamida oral). Todos os membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS o rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto risco de desenvolver doença cardiovascular ou com doença cardiovascular estabelecida e idade entre 40 e 64 anos.

Título do tema: Ampliação do uso da dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Tecnologia: Dapagliflozina



Indicação: Tratamento do DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Solicitação: Ampliação de uso de tecnologia.

Demandante: AstraZeneca do Brasil LTDA

Recomendação preliminar da Conitec: Durante a deliberação foram discutidos aspectos referentes ao comparador utilizado, em que foi questionada possível resultados quando comparado comparação com insulina, embora não haja estudos avaliando essa comparação para a população de interesse; eficácia da dapagliflozina para além do controle glicêmico; e a escolha do desfecho de saúde utilizado na análise de custo-efetividade. Após votação, por maioria simples, o Plenário deliberou por encaminhar a matéria para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

Consulta Pública (CP) nº88 /2022: Disponibilizada no período de 07 de dezembro de 2022 a 26 de dezembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº88 /2022 por: técnicas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e consultor externo do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal da Bahia (NATS-UFBA).

ATA: A empresa demandante iniciou a discussão do tema endereçando os principais questionamentos feitos pelos membros do Plenário durante a apreciação inicial. Foram reforçados os benefícios clínicos da dapagliflozina, explicitadas as necessidades médicas não atendidas dos indivíduos com DM2 e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40 e 64 anos e destacadas as recomendações emitidas por outras agências de ATS e a inclusão da dapagliflozina na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Por fim, a empresa abordou os questionamentos sobre as evidências econômicas, justificando os desfechos de saúde utilizados na análise de custo-efetividade e apresentando uma análise de impacto orçamentário complementar, excluindo-se os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e doença renal crônica, para os quais a dapagliflozina já se encontra incorporada. Os membros do Comitê de Medicamentos não expressaram dúvidas adicionais a serem respondidas pela empresa. Assim, a consultora externa do Dgits iniciou a apresentação das contribuições de consulta pública com um breve histórico sobre a demanda, as principais evidências clínicas e econômicas identificadas anteriormente e os principais questionamentos levantados durante a deliberação inicial.



Posteriormente, apresentou os resultados das contribuições técnico-científicas, em que 99% das contribuições eram a favor da ampliação de uso. Foram destacados os benefícios clínicos da dapagliflozina, prevenção de complicações e economia de recursos, alto custo do medicamento, necessidades médicas não atendidas, recomendações feitas por sociedades médicas, entre outros. Não foram identificadas evidências adicionais para serem incorporadas ao relatório. Por fim, a consultora complementou a resposta aos questionamentos apresentada pela empresa com base em documento enviado por ela. Seguiu-se a apresentação das contribuições de experiência e opinião por consultor da UFBA. Neste tipo de contribuição, 99% dos participantes também consideram que a dapagliflozina deve ter seu uso ampliado para a população de interesse, sendo apresentados argumentos sobre a efetividade do tratamento, a barreira de idade, potencial economia com redução de complicações. Foi citado pelos participantes da consulta pública que a dapagliflozina tem como efeitos positivos o controle da glicemia, redução do peso, prevenção de complicações cardíacas e renais e melhor adesão ao tratamento; como efeitos negativos foram citados o alto custo, ocorrência de infecções genitais e poucos efeitos negativos. Indivíduos que tiveram experiência com outras tecnologias relataram que elas apresentam insuficiente controle da doença e resultam em sintomas gastrointestinais. Finalizadas as apresentações das contribuições de consulta pública, a especialista convidada se apresentou e teceu considerações sobre os benefícios do tratamento com dapagliflozina e questionou uma das análises para o desfecho de mortalidade por todas as causas, que poderia tender a conclusões errôneas a respeito do tratamento. Posteriormente, se colocou a disposição para esclarecer dúvidas. Representante dos NATS concordou com a colocação e sugeriu que tanto os resultados dos estudos e a avaliação da qualidade da evidência fossem apresentados separadamente por desenho de estudo, com concordância da metodologista. Membro da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) questionou à especialista a respeito da possibilidade de comparação entre dapagliflozina e insulina e sobre possíveis critérios para utilização da dapagliflozina. Sobre o comparador, a especialista esclareceu que no estudo, em ambos os braços os pacientes poderiam estar em uso como parte do tratamento padrão do DM2, apresentando benefícios consistentes; sobre os critérios de uso, sugeriu que sejam considerados os mesmos critérios de inclusão do estudo observacional de Norhammar et al., 2018. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionou sobre a conveniência de se utilizar insulina ao invés de um inibidor de SGLT-2 em pacientes que não conseguiram obter controle glicêmico adequado com metformina + sulfonilureia, considerando desfechos cardiovasculares. A especialista esclarece que com a insulina não há evidência de proteção renal e cardiovascular como há para a dapagliflozina, além das dificuldades



relacionadas ao tratamento com a insulina e seu monitoramento. Diante do exposto, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde sugeriu recomendar favoravelmente à ampliação de uso da dapagliflozina para a população proposta, havendo concordância dos membros presentes do Comitê de Medicamentos. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do uso no SUS da dapagliflozina para pacientes com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº799 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: alfafalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.

Título do tema: Alfafalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

Tecnologia: Alfafalsidase frasco-ampola contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável.

Indicação: indicado para a terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry

Solicitação: Incorporação.

Demandante: TAKEDA PHARMA

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação no SUS de Alfafalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

Consulta Pública (CP) nº92 /2022: Disponibilizada no período de 12 de dezembro de 2022 a 02 de janeiro de 2023.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº92/2022 por: Consultor técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

ATA: A reunião iniciou-se com a representante da indústria TAKEDA demandante da tecnologia, com exploração de pontos científicos que geraram dúvidas na apresentação do dossiê e posteriormente deu-se a fala para a médica indicada pela Indústria que abordou brevemente sobre a doença de Fabry e o acompanhamento que a mesma faz com pacientes. Ainda na temática a apresentação teve continuação pela técnica da Coordenação de Incorporação de



tecnologias – CITEC que fez um resumo sobre a apresentação inicial da demanda ocorrida em novembro de 2022, com o detalhamento e especificidades sobre a doença de Fabry, dados epidemiológicos e dados do dossiê. Na sequência passou a apresentar a síntese da análise das contribuições de experiência e opinião, assim nas contribuições de experiência e opinião, todos os 58 participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da alfafalsidase no SUS foram mencionadas a boa resposta clínica (estabilização da doença, prevenção e redução de complicações e melhora da qualidade de vida do paciente), a dificuldade de acesso ao medicamento em virtude do alto custo e a segurança da tecnologia avaliada. Entre os efeitos da alfafalsidase foram apontados a melhora clínica, a melhora da qualidade de vida e o controle da progressão da doença como efeitos positivos e facilidades, enquanto a dificuldade de acesso e o alto custo foram mencionados como negativos. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram predominantemente o uso de beta-agalsidase e migalastate para o tratamento da doença de Fabry clássica. A melhora clínica e a melhora na qualidade de vida foram apontados como efeitos positivos e facilidades dessas tecnologias, em contraponto à dificuldade de administração e aos eventos adversos referidos como aspectos negativos. Finda apresentação, foi dada a palavra para o consultor técnico do DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) que apresentou as contribuições técnico-científicas. Foram apresentadas 25 contribuições, sendo que 23 pessoas eram a favor da incorporação, sendo a maioria mulher, com faixa etária entre 25 e 39 anos de cor branca. Dessas destaca-se a contribuição da indústria Sanofi se mostrando favorável a incorporação de enzimas para o tratamento da doença de Fabry, opinião de médicos e associações corroborando com a incorporação e a principal contribuição da indústria fabricante com novos dados e informações. A principal informação exposta se deu na introdução de um novo dado de sobrevida vindo de um estudo nacional, gerando uma mudança na razão de custo-efetividade incremental de R\$213.473 por QALY. Mostrou ainda um importante dado financeiro que mostra uma grande mudança orçamentária, vez que com a incorporação, o valor pago pelo SUS cairia por volta de 25%. Não menos importante, a contribuição mostrou que organismos internacionais como o NICE já haviam incorporado a tecnologia. Após a apresentação a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) fez breves questionamentos sobre as mudanças de valores sendo seguida as falas pelos representantes do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do Conselho Federal de Medicina (CFM). Basicamente a discussão pautou-se sobre a judicialização



e sobre o limiar para doenças ultrarraras, que foram respondidas e discutidas. Colocado em votação simples houve unanimidade na aprovação da incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do alfafalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, conforme protocolo clínico do ministério da saúde. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº800 /2023.

Apresentação das contribuições de consulta pública do tema: mesalazina para retocolite ulcerativa idiopática leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão.

Título do tema: mesalazina para retocolite ulcerativa idiopática leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão.

Tecnologia: Mesalazina sachê oral (2 g).

Indicação: Tratamento (indução e manutenção da remissão) da retocolite ulcerativa leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Laboratórios Ferring Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário, em sua 113ª Reunião Ordinária, no dia 05 de outubro de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Considerou-se a ausência de superioridade da mesalazina sachê em eficácia, segurança e adesão comparado aos comprimidos; a diferença de preço entre a apresentação em sachê e as outras apresentações orais disponíveis no SUS e a impossibilidade de se garantir economia de recursos estimada no impacto orçamentário com a incorporação do sachê devido à provável migração dos usuários da mesalazina em comprimido ao longo do tempo.

Consulta Pública (CP) nº73 /2022: Disponibilizada no período de 03 de novembro de 2022 a 22 de novembro de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº73 /2022 por: Representantes da empresa demandante e colaboradores do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde



da Fundação Oswaldo Cruz - Brasília (PEPTS/Fiocruz-Brasília), além do médico especialista convidado para a Reunião.

ATA: A representante da empresa destacou que a retocolute ulcerativa (RCU) é uma doença de pacientes jovens, que se caracteriza por seis a 20 diarreias com sangramento por dia, trazendo impactos laborais e financeiros na vida do indivíduo. Salientou que a sequência terapêutica na RCU se inicia com a mesalazina, podendo necessitar do uso de corticoides, até chegar aos imunobiológicos, onde os custos com o tratamento alcançam patamares mais elevados. Relatou as queixas persistentes dos pacientes quanto à presença dos comprimidos excretados juntamente com as fezes, as recaídas constantes durante o tratamento e a dificuldade de acesso a todas as apresentações da mesalazina em comprimido por meio do SUS. Ressaltou que a posologia da mesalazina, devido à dose diária recomendada, juntamente com o tamanho e a quantidade dos comprimidos a ser ingeridos são determinantes para a baixa adesão do paciente ao tratamento. Enfatizou a necessidade em disponibilizar apresentações da mesalazina com altas doses e de liberação controlada, o que refletiria em maior comodidade posológica, melhor adesão ao tratamento, redução no número de recidivas e complicações da RCU e mais eficiência no uso dos recursos do sistema de saúde. O representante da empresa ponderou sobre as questões econômicas que subsidiaram a recomendação preliminar e argumentou que o consumo estável da mesalazina comprimido de 400 mg ao longo do tempo após a introdução das apresentações de 500 mg e 800 mg sugere não haver migrações futuras com a possível incorporação do sachê 2 g; que o comparador para a intervenção proposta é o comprimido de liberação prolongada devido à tecnologia de liberação do medicamento de ambas as tecnologias e que diante deste comparador o sachê apresentou custo mensal menor, principalmente com a nova proposta comercial, que reduziu para R\$ 3,96 o preço proposto do sachê 2g para a incorporação, e que a opção por manter o *market share* com foco no comprimido de liberação prolongada também se justifica pela comparabilidade das tecnologias de liberação dos medicamentos. Lembrou que a incorporação do sachê significaria mais concorrência, pois haveria mais uma tecnologia de liberação prolongada competindo por preço. Questionado, o representante afirmou não ter como responder pela empresa demandante acerca da manutenção do preço proposto do sachê 2 g para incorporação para todas as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), considerando que a mesalazina é de responsabilidade de aquisição dos Estados, mas sugere que a solicitação de compra poderia referenciar a liberação prolongada, favorecendo a concorrência entre as apresentações. A colaboradora do PEPTS/Fiocruz-Brasília contextualizou a demanda, reforçando os principais aspectos relacionados com a pergunta de pesquisa; os estudos selecionados; os resultados de eficácia, adesão e segurança, bem como a



qualidade da evidência encontrada; a metodologia utilizada na avaliação econômica (AE) e na análise de impacto orçamentário (AIO) e os seus resultados; as recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde e o monitoramento do horizonte tecnológico que fora apresentado durante a apreciação inicial do tema. Informou que foram recebidas 683 contribuições na CP nº 73/2022, sendo 172 por meio do formulário técnico-científico e 511 por meio do formulário de experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação preliminar, destacando a aceitabilidade e a adesão ao tratamento, o controle da doença e a qualidade de vida do paciente, o acesso ao medicamento e a economia para o SUS com a apresentação sachê. Com relação às evidências clínicas, as contribuições favoráveis ao sachê enfatizaram a eficácia e a segurança similar em relação à apresentação em comprimidos e a sua comodidade posológica. As publicações sugeridas já estavam incluídas no Relatório ou não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta. Com relação à AE e à AIO, os comentários favoráveis ao sachê ressaltaram o custo menor em relação aos comprimidos, a melhor adesão à terapia, o alto custo do tratamento para os pacientes e a possível economia ao longo de cinco anos. Em sua contribuição, o proponente destacou que a demanda por mesalazina no SUS não demonstrou grandes migrações entre as apresentações em comprimidos no período de 2019 a 2021; a inviabilidade da comparação dos custos entre as tecnologias de liberação prolongada frente às formas convencionais, devido às diferenças em seu desenvolvimento, e a nova proposta de preço, no valor de R\$ 3,96 a unidade de mesalazina sachê, que trouxe maior economia em comparação com a apresentação de 500 mg em comprimido de liberação prolongada disponível no SUS, impactando em uma economia de até cerca de R\$ 142,0 milhões ao final de cinco anos, dependendo da dose diária do medicamento. Considerando a possível migração das demais apresentações em comprimido, com a nova proposta de preço, a economia poderia chegar a aproximadamente R\$ 42,0 milhões durante o mesmo período, dependendo da dose diária do medicamento. A maioria das contribuições de experiência ou opinião foram contrárias à recomendação inicial. Como pontos positivos do sachê, foram destacados a maior adesão ao tratamento, a disponibilidade da mesalazina no cólon, a melhoria na qualidade de vida e a possibilidade de aumento das opções terapêuticas no SUS. Como pontos negativos do sachê, foram considerados o alto custo, a sua indisponibilidade no SUS e a dificuldade de encontrá-lo na rede privada. Na experiência com outras tecnologias, foram citados azatioprina, sulfasalazina, infliximabe, adalimumabe, entre outros. Como pontos positivos, a eficácia do tratamento com mesalazina comprimido se destacou. Como pontos negativos, a dificuldade no uso se destacou para a mesalazina comprimido, o alto custo se destacou para os



imunobiológicos e os efeitos adversos se destacaram para os corticoides, os imunobiológicos e os demais medicamentos disponíveis no SUS. O médico especialista declarou os seus vínculos e a ausência de conflitos de interesses. Saliento que a diferença entre as apresentações sachê e comprimido estão relacionadas com a farmacocinética, uma vez que possuem o mesmo mecanismo de ação, e que não deveria se comparar apresentações com biodisponibilidade distintas. Reforçou que a ausência de efeito da mesalazina devido à sua indisponibilidade no organismo contribui para ocorrer falha no tratamento, levando à utilização de imunobiológicos e elevando o custo da terapia. Alertou para a relação demanda e oferta, uma vez que se o medicamento não está disponível nas Secretarias conseqüentemente não será percebida a sua necessidade. Frisou que a migração das demais apresentações disponíveis no SUS para o sachê em caso de incorporação ocorrerá, pois trata-se de um medicamento com melhor biodisponibilidade e comodidade para o paciente, favorecendo a sua adesão ao tratamento, e confirmou a dificuldade dos pacientes em encontrar a mesalazina sachê no mercado. Questionado, enfatizou que a utilização dos biológicos devido à ausência de efeito da mesalazina por questões de biodisponibilidade seria mais oneroso para o sistema e esclareceu que a dose da mesalazina é escalonada durante o tratamento com base na resposta clínica e laboratorial apresentada pelo paciente, podendo variar de 1,6 g a 4,8 g diários, a depender da gravidade da RCU. Na sequência, o Comitê de Medicamentos da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a estimativa de economia de recursos com a possível incorporação da mesalazina sachê, principalmente com o novo preço proposto para incorporação; (ii) o risco que a possível migração das apresentações da mesalazina comprimido disponíveis no SUS pode trazer no impacto orçamentário diante dos benefícios que a apresentação sachê pode trazer para os pacientes e (iii) a preocupação com a garantia da manutenção do preço proposto para incorporação da mesalazina sachê 2 g para todas as SES. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em pacientes adultos. Considerou-se os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes, apesar das incertezas no impacto orçamentário devido à possível migração entre as apresentações da mesalazina e da dificuldade em se garantir o preço proposto pela empresa para todas as SES. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº798 /2023.



NOME	INSTITUIÇÃO
<i>Alcindo Cerci Neto</i>	CFM
<i>Alexandre Martins de Lima</i>	SE/MS
<i>Ana Cristina Marques Martins</i>	ANS
<i>Carlos Eduardo Menezes de Rezende</i>	ANS
<i>Claudiosvam Martins Alves de Sousa</i>	ANVISA
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	SAES/MS
<i>Heber Dobis Bernarde</i>	CONASS
<i>Irineu Francisco Delfino Silva</i>	AMB
<i>Ivalda Silva Rodrigues</i>	SGTES/MS
<i>José Eduardo Lutaif Dolci</i>	AMB
<i>José Eudes Barroso Vieira</i>	SAPS/MS
<i>Julia Simões Correa Galendi</i>	NATS
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	CFM
<i>Leandro Pinheiro Safatle</i>	SECTICS/MS
<i>Luciene Fontes Schluckebier Bonan</i>	SECTICS/MS
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	CONASS
<i>Marcos Vinicius Soares Pedrosa</i>	SAPS/MS
<i>Maria Cristina Sette de Lima</i>	CONASEMS
<i>Maria do Carmo Andrade Filha</i>	SESAI/MS
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	CNS
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	SE/MS
<i>Rachel Riera</i>	NATS

15 de março de 2023

Presentes: AMB, ANS, ANVISA, CFM, CNS, CONASS, SAES/MS, SAPS/MS, SECTICS/MS, SE/MS, SGTES/MS, SVSA/MS e NATS.

Ausentes: CONASEMS e SESAI/MS

Apreciação inicial do darunavir 800mg para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Título da demanda: Darunavir 800 mg para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Tecnologia: Darunavir 800 mg.

Indicação: Tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do darunavir 800 mg, a área técnica destacou que se trata de uma nova apresentação do darunavir, que já está incorporado no SUS, mas em uma dose que permita a mudança posológica de duas administrações diárias para apenas uma, mantendo a eficácia e segurança. Após declarar que não possui conflitos de interesse, o técnico do DGITS, que acompanhou o NATS CDTS nas demandas de HIV, apresentou as evidências clínicas sobre o darunavir 800 mg, comparado ao darunavir 600 mg, advindas do mesmo ensaio clínico randomizado de fase 3. Com a certeza da evidência variando entre alta e moderada nos



desfechos, verificou-se uma não-inferioridade do esquema terapêutico com darunavir 800 mg em relação ao esquema com darunavir 600 mg. A partir dessa observação, conduziu-se uma análise de custo-minimização, na qual apenas os custos foram comparados, chegando-se a uma economia anual de R\$ 1.730,10 por paciente. Assim também, na análise de impacto orçamentário estimou-se uma economia de R\$ 73.462.363,50 no primeiro ano e de R\$ 402.542.527,51 no acumulado dos cinco anos. Das agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde, apenas no *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, encontrou-se uma recomendação do darunavir 800 mg comparado ao de 600 mg. Na avaliação, o SMC considerou que a dose de 800 mg é não inferior àquela de 600 mg. Tal consideração também foi demonstrada na perspectiva da paciente que apresentou o seu relato do tratamento do HIV durante a Reunião da Conitec. Em sua fala, a paciente reforçou que as suas taxas virais se mantiveram indetectáveis após a mudança do esquema de 600 mg para 800 mg. Como principal impacto observado em seu cotidiano, a paciente relatou o fato de se administrar darunavir 800 mg apenas uma vez ao dia, ao invés de duas administrações diárias como era com a dose de 600 mg. Além disso, destacou que suas taxas de triglicerídeos abaixaram após a mudança. Não havendo mais questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do darunavir 800 mg para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do darunavir 800 mg para o tratamento de pacientes vivendo com HIV, em falha virológica ao esquema de primeira linha e sem mutações que conferem resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V ou L89V).

Apreciação inicial do dolutegravir 5 mg para o tratamento da infecção pelo HIV em crianças

Título da demanda: Dolutegravir 5 mg para o tratamento da **infecção** pelo HIV em crianças.

Tecnologia: Dolutegravir 5 mg.

Indicação: Tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).



Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do dolutegravir 5 mg, a área demandante destacou que se trata de um medicamento que apresenta alta barreira genética para mutações de resistência, facilidade posológica (comprimido dispersível) e é uma apresentação farmacêutica que permite o tratamento de pacientes pediátricos, já que atualmente só está incorporado no SUS o dolutegravir 50 mg, com indicação para acima de 6 anos de idade. Após declarar que não possui conflitos de interesse, a colaboradora do NATS CDTS lembrou que o tratamento dessa população é composto por dois inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo e um antirretroviral de classe diferente, que neste caso seria o dolutegravir 5 mg em substituição ao lopinavir/ritonavir ou raltegravir comprimido mastigável. Na síntese das evidências clínicas, foram incluídos três estudos que demonstraram a não inferioridade do esquema com dolutegravir 5 mg, quando comparado a outros esquemas sem dolutegravir. A certeza da evidência foi alta para o desfecho de eficácia e moderada para a segurança. Nesse sentido, na avaliação econômica considerou-se adequada uma custo-minimização, em que apenas custos são comparados, por conta da não-inferioridade observada. Como resultados, verificou-se um custo anual incremental por paciente de R\$ 7.486,38 com a incorporação do dolutegravir 5 mg. Além disso, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 7.049.698,08 no primeiro ano e de 26.496.476,44 no acumulado de cinco anos. Não foram encontradas recomendações de agências internacionais sobre a tecnologia e indicação. Já no monitoramento do horizonte tecnológico, foram detectadas três tecnologias potenciais, sendo atazanavir, etravirina e raltegravir. Não havendo questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dolutegravir 5 mg para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em

consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do dolutegravir 5 mg para tratamento complementar ou substitutivo em crianças de 2 meses a 6 anos de idade e peso maior ou igual a 3 kg.

Apreciação inicial do raltegravir granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas ao HIV.

Título da demanda: Raltegravir granulado para a profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças expostas ao HIV.

Tecnologia: Raltegravir 100 mg granulado.

Indicação: Profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Apresentação: Apresentado por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz. Além disso, a Coordenadora Geral de Vigilância em Aids e Hepatites Virais (CGAHV) contextualizou o pleito.

ATA: Inicialmente, a Coordenadora da CGAHV apresentou que as demandas relacionadas ao HIV foram motivadas pelo processo de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Em seguida, descreveu-se a doença, com suas especificidades a depender do tipo de população, e a importância da incorporação das tecnologias pleiteadas, em termos clínicos e de saúde pública. No caso do raltegravir granulado, a área demandante enfatizou que a principal justificativa para sua incorporação é o fato de a opção atual (nevirapina) demonstrar uma taxa de resistência primária de 18,74%, enquanto entende-se que o raltegravir teria uma capacidade muito menor de levar ao desenvolvimento de resistência. Após declarar que não possui conflitos de interesse, a colaboradora do NATS CDTS reforçou, brevemente, algumas informações clínicas da doença e passou para a explanação sobre as evidências clínicas, tendo sido encontrado apenas 1 ensaio clínico de fase 1, sem grupo comparador, que demonstrou que o raltegravir foi bem tolerado pelos pacientes neonatos. Na avaliação da certeza da evidência, o grupo considerou uma certeza moderada para o desfecho de segurança e tolerabilidade. Quanto à avaliação econômica, foram considerados parâmetros obtidos por opinião de especialistas devido à escassez de informações sobre o tema. A análise de custo-efetividade conduzida resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental de R\$ 6.538,26 por caso evitado de



infecção por HIV em neonato. No impacto orçamentário, estimou-se um impacto incremental de R\$ 1.120.269,90 no primeiro ano e de R\$ 6.098.699,79 no acumulado de cinco anos. Não foram encontradas recomendações de agências internacionais sobre a tecnologia e indicação, assim como não foram detectadas tecnologias potenciais no monitoramento do horizonte tecnológico. Após a discussão ser aberta aos membros do Plenário, a representante dos NATS questionou a certeza da evidência definida como moderada, enquanto em sua avaliação seria uma certeza baixa ou muito baixa. Além disso, solicitou que se constasse no relatório de recomendação que, se tendo uma recomendação favorável, a decisão do Plenário não teria se baseado unicamente na evidência disponível, mas também contemplando outros elementos para a tomada de decisão, como o perfil de resistência descrito pela área técnica. Não havendo mais questionamentos, o Plenário da Conitec deliberou que o tema seguisse para a Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do raltegravir granulado para esta população avaliada. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do raltegravir 100 mg granulado para profilaxia da transmissão vertical do HIV em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Irineu Francisco Delfino Silva Massaia	AMB
Ivalda Silva Rodrigues	SGTES
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
José Eudes Barroso Vieira	SAPS
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM



<i>Luciene Fontes Schluckebier Bonan</i>	<i>SECTICS</i>
<i>Natália Aurélio Vieira</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS</i>
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	<i>SE</i>
<i>Pedro Ivo Sebba Ramalho</i>	<i>SE/MS</i>
<i>Rachel Riera</i>	<i>NATS</i>
<i>Roberto Eduardo Schneiders</i>	<i>SECTICS/MS</i>