

Ata da 72ª Reunião da CONITEC

Membros do Plenário

Presentes: CFM, ANS, ANVISA, SE, CNS, SGEP, CONASEMS, SVS, SCTIE, SAS, SGTES, CONASS.

Ausentes: SESAI.

Assinatura da ata da 71ª Reunião da CONITEC

Os membros presentes aprovaram a ata da 71ª reunião e procederam à sua assinatura.

7 de novembro de 2018

Informe sobre o processo de atualização do Formulário Terapêutico Nacional (FTN)

Trata-se da apresentação sobre a atualização do Formulário Terapêutico Nacional – FTN. Representante Técnico do Ministério da Saúde iniciou a apresentação informando que o FTN é um documento que reúne um conjunto de informações científicas e trata das monografias dos medicamentos que fazem parte da RENAME. Esse documento tem como objetivo subsidiar profissionais da saúde, prescritores, pesquisadores e os próprios usuários dos medicamentos com informações sobre a sua prescrição, dispensação e promoção. Relatou que o Formulário Terapêutico Nacional faz parte dos atos normativos, tais como a Política Nacional de Medicamentos e a Política de Assistência Farmacêutica e, mais recentemente, encontra-se no Decreto nº 7.508 e no Plano Plurianual 2016/2019. Explanou, ainda, que o FTN é parte de um conjunto de prioridades que configuram as bases para o alcance do propósito da Política Nacional de Medicamentos, no intuito de promover o uso racional de medicamentos, sendo considerado um dos eixos da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Informou que o Decreto determina o prazo de atualização do Formulário, e que essa atualização deve ser feita a cada dois anos, sendo que a última, porém, foi publicada em 2010. Ressaltou que será lançada a versão tradicional, ou seja, a 3ª Edição do FTN profissional, tendo como referência a mesma estrutura das edições anteriores, como, por exemplo, os capítulos gerais, principalmente sobre farmacoterapia e o uso racional de medicamentos, cerca de 450 monografias e apêndices com informações relevantes sobre o uso de medicamentos durante a gestação e a amamentação, em condições especiais como hepatopatia e nefropatias e para idosos. Serão publicadas também 450 novas monografias com adaptações das informações para melhorar a compreensão por parte

dos usuários do SUS, além de fontes e bases de dados específicas e a revisão e validação junto aos usuários. Informou que o processo de atualização se trata de um projeto de cooperação junto à OPAS e que para concluir foram realizadas diversas reuniões com a participação de diversas Instituições e colaboradores, todos providos de competências e qualificações requisitadas para a execução desse projeto. Falou ainda sobre o Banco de Dados e o sistema de gerenciamento das informações, a atualização do aplicativo MedSUS e o portal da Saúde. Falou que o aplicativo terá uma interface intuitiva e moderna, além da possibilidade de compartilhamento da informação em formato “pdf”, podendo o usuário compartilhá-la por e-mail e mensagem. Após explanações, membro do CFM fez questionamentos quanto ao fluxo de atualização das incorporações, já que haverá uma versão *online*. Membro da SCTIE ressaltou a importância de se trabalhar com a ASCOM uma forma de expandir a divulgação, no caso, o aplicativo, utilizando todas as formas cabíveis e possíveis de disseminação dessa ferramenta, devido a utilidade para toda a população brasileira. O técnico do DAF ressaltou que, apesar dos recursos utilizados para o investimento de criação da ferramenta, os custos foram considerados inferiores ao custo da impressão de 60 mil exemplares do FTN, visto que a cada reunião da CONITEC a RENAME fica desatualizada. Ou seja, a criação do aplicativo acabou sendo opção mais econômica, possibilitando a atualização do documento com maior rapidez e maior abrangência quanto ao acesso.

Apreciação da atualização do PCDT de Hepatite C e coinfeções

Professora da Universidade Federal realizou breve contextualização sobre a epidemiologia da Hepatite C e as necessidades do tratamento para a população infectada. Reforçou os objetivos de erradicar hepatite C no Brasil até 2030, que hoje se apresenta como um grande desafio de saúde pública, visto que as hepatites são ainda subdiagnosticadas, com tratamento complicado, apesar de que, a partir de 2015, houve grande evolução com as incorporações de medicamentos. Ressaltou que a proposta da atualização do PCDT, em primeiro lugar, visa a tornar o documento mais objetivo, conciso e com menor quantidade de informação, além disso, adequar a estrutura elaborada pela SAS; uma simplificação das informações de uso e posologia dos medicamentos, seguindo suas indicações de uso; e, por último, simplificar e promover autonomia para as estratégias de aquisição dos medicamentos. A proposta de tratamento se divide em duas partes: a primeira, para pessoas que ainda não receberam tratamento prévio com Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100 mg e Glecaprevir 100 mg /pibrentasvir 40 mg e a segunda, para pessoas com complicações renais. Os esquemas estão separados por genótipo e com a demonstração de todas as opções terapêuticas possíveis, numa tabela única que reúne todos os medicamentos incorporados, com todas as indicações, especificidades, número de semanas e as restrições para pacientes com insuficiência renal. Existe também outra tabela que contém informações sobre tratamento dos pacientes já submetidos a uma terapia prévia

com medicamentos de ação direta. As tabelas permitem abrangência para todos os tipos de paciente e suas complexidades; o racional é que a indicação do tratamento seja feita com a relação de custo-minimização, partindo do princípio de que os medicamentos têm a mesma eficácia apesar de algumas diferenças, assumindo, assim, a equivalência do desfecho, sendo então escolhida a alternativa de menor custo. A orientação prevista é que o PCDT disponibilizará todas as condições de uso das tecnologias incorporadas, e que o Ministério da Saúde emitirá nota técnica sobre quais tecnologias serão ofertadas na rede de acordo com a indicação e o critério de custo-minimização, orientando então os fluxogramas de tratamento para nortear os serviços de atendimento aos pacientes, que representam a “ponta do sistema”. Representante da Universidade Federal ressalta que a hepatite C tem características especiais e hoje apresenta baixa taxa de infecções e que qualquer um dos esquemas de tratamento tem efetividades similares possibilitando a queda da viremia. Membro da SVS parabenizou o trabalho da equipe e a proposta do texto de atualização do PCDT apresentado. Após explanações houve discussão sobre o tema. Foi sugerido que a consulta pública fosse disponibilizada por 10 dias. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública por 10 dias.

Apreciação inicial do Alfaftrenonacogue para Hemofilia B

Consultor Técnico fez a apresentação do alfaftrenonacogue (Elprolix) para hemofilia B. Salientou que a indicação do medicamento é para tratamento de adultos e crianças com essa doença. Falou sobre as condições clínicas para o uso da tecnologia e as evidências científicas. Informou que se trata de uma doença rara, hemorrágica, hereditária, ligada ao cromossomo X. É uma deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator IX. Explicou que o objetivo da tecnologia é prevenir e tratar as hemorragias para evitar as artropatias incapacitantes e o dano tecidual. Informou que existem, no SUS, dois produtos de fatores de coagulação: o derivado de plasma humano e o concentrado de fator recombinante, que apresenta o concentrado de fator recombinante ligado à porção Fc da imunoglobulina. Apresentou estudos que mostraram um bom índice de eficácia e segurança do alfaftrenonacogue, mas nenhum estudo era comparativo, inexistindo base para afirmar que a tecnologia é superior, inferior ou igual à que já é disponibilizada no SUS. A avaliação de impacto orçamentário foi apresentada para dois cenários: para o primeiro ano e quinto ano. Ao concluir a apresentação, o consultor técnico mencionou que os estudos disponíveis são de qualidade baixa ou moderada. Em seguida, representante da empresa demandante apresentou os dados da avaliação econômica, em consonância com as mesmas informações apresentadas pelo técnico. Também foi apresentada breve contextualização sobre a doença, pela médica hematologista pediátrica representante da empresa demandante. O Coordenador da área técnica de Sangue do MS manifestou que o produto proporcionaria conforto posológico, mas o custo é muito maior que o da

tecnologia já disponibilizada no SUS. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Alfaftrenonacogue para Hemofilia B.

Apreciação inicial do Eloctate® (Fator VIII recombinante) para Imunotolerância em pacientes com hemofilia A

O tema foi apresentado ao plenário por consultor técnico. Informou que a apresentação era sobre o alfaefmoroctocogue (Eloctate®, fator VIII recombinante) para imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores. O objetivo do relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa demandante. Foram apresentadas informações sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento alfaefmoroctocogue (Eloctate®) para pacientes com hemofilia A, visando avaliar a incorporação desse medicamento ao SUS. O técnico caracterizou a hemofilia A como uma deficiência ou anormalidade do fator VIII da coagulação e informou que o tratamento consiste na reposição do fator deficiente. Dos 9.908 pacientes com hemofilia no Brasil, cerca de 43,21% são do tipo hemofilia A. Além disso, estima-se que 25% a 30% dos pacientes com a hemofilia A podem desenvolver um anticorpo produzido pelo organismo, os inibidores, contra a atividade dos fatores de coagulação (VIII ou IX) exógenos, ou seja, o sistema imune não o reconhece como uma substância produzida pelo próprio organismo e desenvolve defesas contra essa substância, geralmente surgindo às primeiras exposições ao fator. O principal sinal da presença de inibidores é a falta de resposta ao uso do fator de coagulação VIII ou IX, além de sangramentos de maior volume, não condizentes com o nível do trauma, e hematomas superficiais. O desenvolvimento do inibidor está ligado a diversos aspectos, mas principalmente, a mutação genética responsável pela hemofilia e ao uso elevado de doses de fator em função de procedimentos cirúrgicos ou traumas. Foi ressaltada que a principal forma de diagnóstico é a “pesquisa de inibidor” e, quando for positivo, deve ser dosado para que a melhor conduta possa ser tomada. A classificação da “pesquisa de inibidor” pode ser categorizada como: 1) baixos títulos, em que a dosagem de inibidor é menor de 0,5UB/mL, podendo os doentes ser tratados com doses altas de fator, e 2) altos títulos, quando é necessário o uso de agentes *by-pass* para o controle dos sangramentos – o que torna os doentes candidatos à Terapia de Indução de Imunotolerância (ITI). Foi informado, ainda, que o tratamento consiste na dessensibilização, ou seja, o indivíduo recebe doses de fator de coagulação programadas, a fim de que o organismo o reconheça como uma substância produzida por ele mesmo e deixe de produzir anticorpos. Atualmente, a ITI já é disponibilizada pelo SUS para as pessoas com hemofilia A e tem um índice de 60% a 80% de sucesso na erradicação dos inibidores. Os seguintes critérios de inclusão são adotados no Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor: apresentar inibidor

persistente a pelo menos 6 meses, fato que deve ser comprovado por pelo menos duas dosagens consecutivas - com intervalo entre 2 e 4 semanas; e as dosagens devem estar acima de 0,6UB/mL e o paciente utilizando agentes *by-pass* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante) para controle de eventos hemorrágicos. Os esquemas de tratamento podem ser divididos em: baixas doses - 50 UI/kg/dia, três vezes por semana - indicado como esquema-padrão para início da ITI em todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão; e altas doses - 100 UI/kg por dia, diariamente - indicado mediante ausência de declínio do título de inibidor com esquema de baixas doses em pelo menos 20% (após atingido o pico máximo desde o início da ITI) em cada período de seis meses após início da ITI. Para verificar se o alfaefmoroctocogue (Eloctate®) é eficaz, efetivo e seguro para pacientes com hemofilia A e inibidores, foi realizada uma avaliação crítica da evidência apresentada pela demandante. Os delineamentos epidemiológicos escolhidos foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de estudos de coorte. O relatório apresentou um estudo de custo-minimização com economia com alfaefmoroctocogue (Eloctate®), depois do segundo ano de tratamento para ITI inicial e de resgate. A análise de impacto orçamentário mostrou uma economia de recursos em cinco anos. Apresentaram-se dados da agência do Canadá que, em 2015, concluiu que uma redução de preço seria necessária para justificar o financiamento da tecnologia no país. Do ponto de vista do monitoramento do horizonte tecnológico, dois medicamentos foram encontrados o Fitusiran® e o Emicizumabe. Ao concluir a apresentação, o técnico do DGITS falou que o Fator VIII recombinante de longa duração, carece de evidências comparativa ao uso do Fator VIII derivado do plasma, assim como, quanto a sua aplicação para o tratamento de imunotolerância. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do alfaefmoroctocogue, para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores.

Apreciação inicial da Brentuximabe vedotina para Linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

O tema foi inicialmente abordado por equipe técnica que apresentou o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário desse medicamento para o tratamento do Linfoma de Hodgkin refratário após transplante. Informou que este linfoma ocupa a décima quarta posição na lista dos cânceres de maior incidência no País, que é considerado um câncer raro que acomete em todas as faixas etárias. Ressaltou que cerca de 35% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial com a quimioterapia, sendo posteriormente submetidos novamente à quimioterapia seguida por transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Fez contextualização sobre a doença, que é classificada em estágios de acordo com a quantidade de cadeias linfáticas acometidas até o acometimento de outros órgãos que não os linfonodos, e vai do estágio I ao

estágio IV. E, para se chegar a um diagnóstico, além de alterações detectadas no hemograma, o diagnóstico é fechado por meio da biópsia e exames de imagem. Ressaltou que o Ministério da Saúde atualmente não dispõe de PCDT para o Linfoma de Hodgkin. Informou que, segundo a literatura, existem duas diretrizes internacionais importantes que colocam todos os esquemas possíveis. O primeiro esquema de tratamento seria uma quimioterapia, uma poliquimioterapia, em que classicamente o ABVD é o esquema mais usado. E que esse procedimento pode ou não estar associado à radioterapia, e após essa falha segue-se para um novo esquema de quimioterapia, ou seja, uma outra poliquimioterapia. Neste caso, se o paciente continuar sem resposta, segue-se para o TCTH, que pode ser autólogo, com CTH do próprio paciente, ou alogênico, que seria de um doador. Técnica especialista informou que atualmente, no SUS, existem as três alternativas de TCTH (autólogo, alogênico aparentado e alogênico não aparentado), a radioterapia e a quimioterapia, que se faz com vários esquemas. Após falha ao transplante, ou se indica uma nova poliquimioterapia ou surge o brentuximabe vedotina como alternativa, para esses pacientes. O Brentuximabe vedotina é indicado para tratamento em pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin CD30+ recidivado ou refratário, após o TCTH autólogo, com pelo menos dois esquemas quimioterápicos anteriores, com contraindicação de transplante ou quimioterapia de 3ª linha ou para o tratamento em pacientes adultos com risco aumentado de recidiva ou progressão após TCTH. Ressaltou que foram incluídos no relatório 9 estudos, sendo 1 ensaio clínico com total de 6 publicações sobre ele; 3 revisões sistemáticas com 4 publicações e 5 estudos de coorte que não foram incluídos nas revisões sistemáticas para não haver duplicação de informação. O primeiro estudo utilizado para a incorporação desse medicamento tem publicações até 5 anos. Trata-se de um ensaio clínico fase 2 que não teve grupo comparador, multicêntrico, com 102 pacientes. De acordo com o resultado avaliado, o desfecho primário teve uma taxa de 72% com remissão completa mais remissão parcial. O tempo mediano para alcançar resposta objetiva foi entre 5,7 semanas. O tempo mediano para alcançar a remissão completa foi de 12 semanas. Foram realizadas revisões sistemáticas, sendo 11 ensaios clínicos (8 fase II, 2 fase I/II, 1 fase I); 2 iniciais de investigação e 4 observacionais retrospectivos. O comparador utilizado foi em pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia. A taxa de remissão completa foi de BV 11,1% vs comparador 37,9%. No EC, 33% (IC95% 24,3 - 43,4) alcançaram remissão completa. Quanto à estimativa de custo do tratamento, a posologia adotada para o cálculo foi de 1,8 mg/Kg, paciente de 70Kg (126mg/ciclo). Foram desenvolvidas análises de sensibilidade e que não demonstraram alterar de maneira geral esses achados. Então, para proporcionar mais clareza ao benefício obtido com relação aos dados dessa avaliação econômica, passaria de um ano de vida ajustado pela qualidade de 1,67 para 3,6, implicando em agregar um custo de 7 vezes maior, o mesmo benefício que hoje o SUS paga. Com relação ao impacto orçamentário colocado pela demandante, a técnica mostrou que a demandante incluiu apenas os pacientes com Linfoma de Hodgkin CD30 positivo recidivados e refratários,

após o transplante. Não houve a inclusão daqueles pacientes que não se submeteram ao transplante, por falta de condições clínicas. Desta forma, a empresa apresentou o impacto orçamentário para um prazo de cinco anos, ressalta-se que a análise de sensibilidade apresentada pela demandante foi apenas para dez ciclos, reduzindo a quantidade de ciclos. Com relação às agências internacionais, Canadá, Austrália e Reino Unido incorporaram, mas para paciente refratários ou recidivados pós-transplante. E Canadá e Reino Unido incorporaram também o medicamento para doentes recidivados e refratários após dois esquemas de quimioterapia com transplante contraindicado. A Escócia optou por não incorporar. Como consideração final, a técnica especialista falou que o único ensaio clínico disponível foi um estudo fase 2, sem grupo comparador, que apresentou uma sobrevida livre de progressão de 7,8 meses e 41% de sobrevida global em cinco anos. A maioria das revisões sistemáticas, as coortes e dos estudos observacionais utilizou dados desse NPP, que envolveu um fornecimento compassivo. Os estudos foram financiados pela demandante, com resultados de sobrevida livre de progressão relativamente consistente do observado para o ensaio clínico. Com relação ao impacto orçamentário, considerou que pode ser muito maior do que foi previsto pela demandante, se a restrição da indicação não for a mesma. Após explanações da equipe técnica, os membros do Plenário consideraram que o medicamento teria benefício para pacientes que atualmente não possuem alternativa terapêutica; no entanto o preço proposto para o brentuximabe foi considerado bastante elevado. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da Brentuximabe vedotina para Linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Apreciação inicial da Sacubitril/Valsartana para insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV)

O tema foi apresentado inicialmente por especialista técnica. Trata-se da apresentação do relatório referente ao uso da associação em dose fixa de Sacubitril/Valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV), com fração de ejeção reduzida. Falou sobre os aspectos clínicos da doença, que é uma síndrome clínica complexa e sistêmica. Ressaltou que é caracterizada por disfunções estruturais ou funcionais no coração, que comprometem a estrutura ou o enchimento dos ventrículos, ou a ejeção do sangue para circulação a partir desse ventrículo. Falou sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca e seus sinais e sintomas. Quanto ao diagnóstico, informou que é clínico, inexistindo um teste de diagnóstico capaz de realmente diagnosticar a síndrome. Então, o que é definido é que seja feita uma anamnese e um exame clínico completo que podem ser complementados por exames de sangue e de imagem, como *ecodoppler* ou eletrocardiograma. Com relação à epidemiologia, estima-se que mais de 37 milhões de indivíduos tenham diagnóstico de insuficiência cardíaca no mundo e

que a prevalência da insuficiência cardíaca varia de 1% a 2% na população adulta. No Brasil, a insuficiência cardíaca é a principal causa de re-hospitalização, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País. Com relação à abordagem terapêutica, o tratamento da insuficiência cardíaca consiste tanto em medidas medicamentosas, como não medicamentosas, com o objetivo de principalmente aliviar os sinais e sintomas, melhorar a qualidade de vida e reduzir disfunção cardíaca, a hospitalização e a mortalidade. Mostrou as evidências apresentadas pela demandante, que propuseram uma pergunta PICO que pretendia responder se o Sacubitril/Valsartana é eficaz e seguro para o tratamento da insuficiência cardíaca com tração de ejeção reduzida. A demandante apresentou estudos de meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Como resultado da busca, recuperou 923 estudos, das quais ao fim da seleção permaneceram dois artigos. A equipe técnica considerou importante acrescentar ao dossiê estudos observacionais para que se pudesse avaliar também a efetividade e segurança a longo prazo da tecnologia. Com relação aos resultados de efetividade, o Sacubitril/Valsartana teve também um resultado superior ao enalapril, para os desfechos avaliados, morte por todas as causas e hospitalizações por insuficiência cardíaca. E os desfechos de segurança mostraram perfis comparáveis nos dois grupos, exceto pela hipotensão, que foi maior no grupo Sacubitril/Valsartana. Vale ressaltar que é um estudo pequeno, uma amostra pequena de curta duração e os vieses inerentes aos estudos retrospectivos. Foram incluídos nesse estudo 58 ensaios clínicos que avaliaram o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida sobre os desfechos de mortalidade e hospitalização. Esses estudos mostraram considerável variação em termos de tamanho de amostra e duração de acompanhamento dos ensaios. Essa revisão sistemática apresentou uma qualidade metodológica criticamente baixa, quando foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2. E, como resultado, todos os grupos de medicamentos ou associações de tratamento foram associados à alguma redução no risco de morte ou hospitalização. Ambos os tratamentos mostraram superioridade para esses desfechos em relação ao placebo, e apenas para o desfecho de hospitalização por insuficiência cardíaca só houve uma redução significativa do risco para o inibidor da ECA; para os demais, todos os dois esquemas terapêuticos, os dois esquemas triplos, tiveram superioridade quando comparados ao placebo. Já na meta-análise que comparou diretamente, na verdade indiretamente já que é uma meta-análise em rede, o inibidor da ECA e associações, com Sacubitril/Valsartana e associações, houve também superioridade do Sacubitril/Valsartana em relação ao enalapril. No entanto, com baixa precisão dessas estimativas e um intervalo de confiança amplo, que inclusive passa pela linha de não efeito, esses resultados não foram apresentados na revisão sistemática, só no material suplementar. E para todos os desfechos avaliados as duas combinações inibidor da ECA com associações e Sacubitril/Valsartana, com associações, estão entre as melhores opções de tratamento com os melhores desfechos. A última coorte foi retrospectiva e avaliou o impacto do Sacubitril/Valsartana na função cognitiva dos pacientes com

insuficiência cardíaca crônica. Os dados foram coletados em dois centros ambulatoriais de tratamento da insuficiência cardíaca, por meio da aplicação com relação à estimativa do custo do tratamento. Foi considerado o custo anual proposto pela demandante, no dossiê, referente ao preço de fábrica do medicamento. A demandante apresentou uma avaliação econômica, uma avaliação de custo-efetividade, em dois cenários, um cenário chamado cenário base, que comparou o Sacubitril/Valsartana e o enalapril, sendo o enalapril representante da classe dos inibidores da ECA, e utilizaram dados da subpopulação da América Latina, do ensaio clínico randomizado pivotal. O outro cenário foi uma análise, considerada como exploratória na análise do relatório da CONITEC, que avaliou o Sacubitril/Valsartana *versus* a losartana como representante da classe da ARA 2. As duas análises foram feitas sob a perspectiva do SUS, o horizonte temporal adotado foi de 30 anos, com ciclos mensais, e taxa de desconto de 5% ao ano. Então os dados foram retirados do banco de preços em saúde, SIGTAP e TABNET, para o ano de 2017. Com relação ao impacto orçamentário, o cálculo da população a ser tratada, que a demandante considerou, foi com a prevalência e incidência da doença em adultos com mais de 18 anos no horizonte temporal de cinco anos. Como consideração final, as evidências que foram encontradas indicam que, em comparação ao enalapril, o Sacubitril reduziu em média 20% das mortes ou hospitalizações por insuficiência cardíaca, e cerca de 16% as mortes por qualquer causa, mas em subgrupos específicos de pacientes. No que se refere à segurança, o Sacubitril/Valsartana parece apresentar um perfil comparável, de tolerabilidade, ao tratamento com inibidor da ECA ou ARA 2. Agências de avaliação de tecnologia em saúde no mundo recomendaram Sacubitril/Valsartana mediante o estabelecimento de critérios de elegibilidade. A avaliação econômica apresentada indicou uma razão de custo/efetividade incremental por ano de vida aditado por qualidade de vida ganho. Dessa forma, entende-se que a indicação restrita do Sacubitril/Valsartana para pacientes com insuficiência cardíaca, classe NYHA II sintomáticos, com fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35%, refratários ao tratamento com inibidor da ECA e ARA 2, e com idade igual ou inferior a 75 anos, em esquema triplo de tratamento, associado a um beta bloqueador a o antagonista de mineralocorticoide, é eficaz e potencialmente seguro. Em seguida representantes da empresa demandante iniciaram a apresentação. Médica especialista falou sobre os aspectos clínicos, diagnósticos e tratamentos. Sequencialmente, farmacêutico especialista em economia falou sobre a análise de custo-efetividade. Informou que os resultados da análise, no cenário base, em comparação com o enalapril, teve uma razão de custo-efetividade incremental. Na análise probabilística, a empresa demandante fez 10 mil simulações e observou que, apesar do custo maior em comparação com enalapril, o Sacubitril/Valsartana foi considerado mais eficaz. Ao concluir, o representante da empresa demandante explanou que o Sacubitril/Valsartana é um medicamento com alta probabilidade de ser custo-efetivo, o investimento para a incorporação dele seria para cinco anos. Após apresentação, os membros do plenário fizeram questionamentos quanto à

segurança e o comparador escolhido no estudo. Posteriormente, discutiram sobre a avaliação estatística apresentada pela demandante, houve questionamentos quanto aos parâmetros de eficiência utilizados e consideraram o impacto orçamentário elevadíssimo, além de não existir evidências de superioridade com outros medicamentos, como a valsartana. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da Sacubitril/Valsartana para insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV).

Apreciação inicial da Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente

Trata-se da apresentação para apreciação inicial da incorporação da Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente, indicada para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade. Técnica do DGITS citou que existem mais de noventa sorotipos imunologicamente distintos dessa bactéria, aspecto de grande importância epidemiológica, tanto em relação a distribuição da doença como para com a definição da composição das vacinas a serem desenvolvidas na prevenção de doenças pneumocócicas. Em seguida, definiu informou que a mesma possui duas classificações: a pneumocócica invasiva, considerada mais grave, e a pneumocócica não invasiva que possui menor gravidade, porém, apresenta maior recorrência e, conseqüentemente, gera maior peso econômico para o SUS. Ressaltou que as doenças pneumocócicas invasivas e a pneumonia sem a bacteremia são manifestações mais graves em função da infecção bacteriana e que a distribuição dessa doença varia em relação a idade dos indivíduos. Apresentou os grupos mais susceptíveis a doença, a incidência e os efeitos dessas infecções. Falou ainda sobre a disseminação da doença, os principais sintomas, diagnóstico e tratamentos. Acrescentou, ainda, que são observados sinais e sintomas dos pacientes para a doença invasiva e que a identificação é feita por meio de cultura e exame microscópico. O tratamento recomendado inclui o uso de antibióticos, em que a resistência desenvolvida pela bactéria tem demandado adição de outros antibióticos como terapia complementar, e, em função disso, ocorre a disseminação da doença, fato que valoriza a prevenção com o uso da vacina. Trouxe informações sobre a imunização, afirmou ser realizada de forma ativa e eficiente, no sentido de se reduzir as formas graves e as conseqüências da doença. A técnica apresentou a comparação entre os dois tipos de vacina no que tange a fórmula, eficácia, indicação, proteção prevalência de sorotipos e reações adversas de ambas. Falou também sobre os tipos de vacinas disponibilizadas atualmente no SUS, e ainda sobre os critérios para imunização no SUS e indicação da empresa. Fez observações quanto às evidências trazidas pelos estudos. Quanto à avaliação econômica, apresentou os resultados de avaliação da análise, considerou o estudo adequado em alguns aspectos e inadequado em outros. Representante do programa nacional de imunizações faz alguns esclarecimentos a respeito da substituição e o custo incremental gerado com a vacinação de crianças e a inclusão desta somente nos centros de referência para

população em condições especiais. Sugeriu a equivalência entre o preço OPAS e nacional e a consolidação primeiramente para o grupo vulnerável, uma vez o uso da vacina pela população é limitada devido ao preço elevado na rede particular. Também afirmou que a disponibilização da vacina será um grande avanço para o Programa Nacional de Imunizações e considerou o impacto econômico pequeno mediante os benefícios que a vacina trará para a população. Em seguida, representantes da empresa demandante iniciaram a apresentação, com uma médica fazendo um breve comentário sobre a doença, às tecnologias disponíveis hoje e sobre as principais características da análise de incorporação. Em seguida outro representante da demandante fez a apresentação da análise econômica sendo a incorporação uma alternativa dominante em relação ao esquema de vacinas adotado atualmente. Considerou dois aspectos para definir a população alvo: os novos pacientes que seriam beneficiados com a vacina-13 valente e os antigos com retorno ao CRIE (Centro de Referências em Imunobiológicos Especiais) para receber a vacina-13 valente. O impacto foi apresentado para dois períodos de tempo: de um e cinco anos. O representante da demandante concluiu a apresentação afirmando que são claras as evidências quanto aos benefícios da combinação e o custo-efetividade em todos os cenários. Após as explanações, a plenária enfatizou a preocupação com a operacionalização na oferta da vacina nas redes do SUS. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente apenas para o grupo gravíssimo.

Apreciação inicial dos análogos de insulina de ação longa para Diabetes *mellitus* tipo I

Técnica iniciou a apresentação informando que, para a DM 1, hoje o SUS oferece as insulinas regular e NPH. A proposta foi de incorporação para DM 1 da glargina 100 UI/mL, detemir e degludeca, sendo comparadas à insulina NPH. As principais limitações dos estudos incluídos foram as diferentes definições de hipoglicemia, a não avaliação de qualidade de estudos, o viés de publicação, a ausência de especificação quanto ao tipo do diabético (I ou II) e daqueles que utilizam insulinas em apresentações associadas de ação longa e rápida (pré-misturas) e presença de conflito de interesses nos estudos avaliados, assim como a realização de estudos por parte de empresa detentora do registro de alguma das insulinas. Apesar de ainda não haver consenso sobre a eficácia das insulinas de ação prolongada, elas têm sido mais associadas a um menor risco de hipoglicemia, especialmente noturna e grave. É importante lembrar que há muita heterogeneidade na definição do desfecho de hipoglicemia, o que dificulta sua mensuração. Outros desfechos relevantes, como a ocorrência de eventos adversos, qualidade de vida, mortalidade e complicações, não foram relatados na maioria dos estudos. Para o impacto orçamentário apresentara dois cenários: epidemiológico estimado, definido de acordo com dados do Vigitel 2017 e estudo de Ogurtsova et al (2017), e demanda registrada no SUS, segundo dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF) e do programa Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP). Em

ambos, foram utilizados os dados do SIASG, adotando os menores valores encontrados. Então, no caso de se incorporar esse tipo de tecnologia, deve-se criar um protocolo extremamente restritivo, para que seja oferecida apenas para aqueles pacientes que realmente se beneficiariam com ela. A Secretaria-Executiva falou sobre a importância de se adotar essas insulinas para os subgrupos adequados. Assim, as canetas seriam mais adequadas para a DM1, principalmente em relação à hipoglicemia noturna. Além disso, é de comum concordância no plenário que se deve, sim, estabelecer um protocolo e o fornecimento por meio de centros de referência. A Consultora Técnica retoma que não há um consenso em relação à definição de hipoglicemia. Assim, também outro membro do plenário destacou que a hemoglobina glicada tem sido o melhor parâmetro atualmente para se verificar a glicemia dos pacientes. Então, sugeriu-se trazer representantes dos estados com experiência com análogos de insulina para apresentar seus dados de efetividade. Por fim, o tema retornará na 73ª Reunião da CONITEC. Recomendação: Os membros presentes recomendaram que o tema retorne à 73ª Reunião como “Informações adicionais sobre análogos de insulina de ação longa para Diabetes *mellitus* tipo I”, nas quais se trará representantes de secretarias estaduais de saúde para compartilhar as experiências com essas insulinas.

Apreciação inicial dos análogos de insulina de ação longa para *Diabetes mellitus* tipo II

Trata-se de apreciação inicial dos análogos de insulina de ação longa para a DM 2. Hoje, o SUS oferece as insulinas regular e NPH. A proposta de incorporação para DM 2 foi para a glargina 100 UI/mL, detemir e degludeca, que foram comparadas à insulina NPH. As principais limitações dos estudos incluídos foram as diferentes definições de hipoglicemia, a não avaliação de qualidade de estudos, o viés de publicação, a não especificação quanto ao tipo de diabetes (I ou II) e daqueles que utilizam insulinas em apresentações associadas de ação longa e rápida (pré-misturas) e a presença de conflito de interesses nos estudos avaliados, assim como a realização de estudos por parte de uma empresa detentora do registro de alguma das insulinas. Apesar de ainda não haver consenso sobre a eficácia das insulinas de ação prolongada, elas têm sido mais associadas a um menor risco de hipoglicemia, especialmente noturna e grave. É importante lembrar que há muita heterogeneidade na definição do desfecho de hipoglicemia, principalmente na DM2. Outros desfechos importantes, como a ocorrência de eventos adversos, qualidade de vida, mortalidade e complicações não foram relatados na maioria dos estudos. Para o impacto orçamentário, apresentaram dois cenários: epidemiológico estimado, definido de acordo com dados do Vigitel 2017 e estudo de Ogurtsova et al (2017). Após explanações, o Plenário considerou que não existem evidências de eficácia superior das insulinas análogas de ação lenta em relação à insulina NPH, que o impacto é muito elevado e consideraram que mais efetivo seria o Ministério da Saúde e Secretarias da Saúde reforçar a importância da prevenção em saúde. Recomendação: Os membros presentes recomendaram que o tema sobre insulinas

análogas de ação prolongada para DM2 fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

08 de novembro de 2018

Informações adicionais sobre o Esquema Terapêutico para Hanseníase – “Multidrogaterapia” Única (MDT-U)

O tema foi reapresentado pela Secretaria de Vigilância em Saúde SVS/MS. Os membros discutiam sobre a possível não classificação dos doentes como paucibacilares e multibacilares, o que resultaria em apenas diagnosticar-se “hanseníase”, e com isto tratar todos com a mesma terapia e após seis meses a continuação e diferenciação na terapia seguirá conforme a situação clínica, avaliada pelo médico. O Protocolo foi colocado à disposição de todos para análise. **Recomendação:** A matéria foi disponibilizada para análise dos membros, porém o tema não apresentou alterações, e o plenário solicitou que fossem convidadas as sociedades de especialistas para acrescentar bases para a discussão.

Ampliação do uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar

A recomendação inicial da CONITEC foi pela ampliação de uso de clofazimina ao esquema de “multidrogaterapia” para pacientes com hanseníase paucibacilar. A Consulta Pública nº 64/2018 ficou disponível entre 16/10/2018 e 05/11/2018. Foram recebidas 36 contribuições de experiência ou opinião e 26 técnico-científicas. Foram descartadas contribuições equivocadas, ou seja, que era objeto de outras Consultas Públicas. Dessa forma, entre as contribuições de experiência ou opinião em relação à recomendação inicial, dez manifestaram concordância total, três concordâncias parcial, uma discordância parcial e dezenove discordâncias totais. Entre as contribuições técnico-científicas, três manifestaram concordância total, quatro concordâncias parcial, uma discordância parcial e dezoito discordâncias total em relação à recomendação inicial. Os estudos sugeridos não respondem à pergunta de pesquisa do relatório de recomendação. Questões sobre o estigma da pigmentação da pele como evento adverso e a sua frequência serão inseridas no relatório. Representante convidada da SVS manifesta que as sociedades médicas compõem o Comitê Técnico Assessor (CTA) de Hanseníase e que a alteração no esquema terapêutico foi exaustivamente discutida e que, por isso, não entende que um novo painel de especialistas produzirá um consenso. Além disso, compreende que a Consulta Pública demonstrou que a ampliação de uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar não é tema polêmico, mas sim a diminuição no tempo de tratamento. Membro do Plenário considerou que, diante das manifestações feitas, as contribuições à Consulta Pública são relevantes. Outro membro do Plenário solicita que conste em ata seu pedido de reunião com as sociedades médicas interessadas. Representante convidada relata o histórico de reuniões

com as sociedades médicas, que se iniciaram em dezembro de 2017 e que culminaram no pedido à CONITEC. Acrescenta que, em um segundo momento, deverá ser feita a orientação sobre o esquema terapêutico, por meio de manifestação oficial do Ministério da Saúde. Ao final da análise das contribuições, o plenário entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do uso da clofazimina para tratamento da hanseníase paucibacilar, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Empagliflozina para pacientes diabéticos Tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte.

O tema foi apresentado ao Plenário por uma pesquisadora. Foi apresentada uma recapitulação da condição clínica, aspectos epidemiológicos e evidências clínicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, com objetivo de prevenção de morte. Em seguida foi apresentada a análise qualitativa das contribuições recebidas durante a Consulta Pública. O relatório foi para consulta pública com uma recomendação de não incorporação ao SUS da empagliflozina para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular. A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 21/08/2018 e 10/09/2018. Foram recebidas 2.101 contribuições, sendo 927 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.174 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. No total, 92,5% das contribuições foram discordantes da recomendação preliminar da CONITEC. Os argumentos discordantes destacaram a eficácia nos desfechos cardiovasculares do medicamento, fundamentada no estudo EMPAREG OUTCOME. Dentre os eventos adversos destacaram-se a infecção gênito-urinária e o risco de amputação de membros inferiores, constatado por estudos que avaliaram medicamentos com o mesmo efeito de classe. Agrega-se a estes dados o recente alerta emitido pela ANVISA e pelo FDA, sobre o risco de fascíte necrosante ou gangrena de Fournier em pacientes com DM2 em tratamento com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) - canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina. A plenária discutiu sobre a importância da terapia não medicamentosa paralela à utilização de antidiabéticos orais, especialmente nesta condição clínica. Para um tratamento efetivo, é fundamental a adoção do autocuidado e pensar no paciente como um todo, não apenas na medicalização. Do ponto de vista funcional, a plenária apresentou várias críticas quanto ao mecanismo de ação deste medicamento, por ser uma molécula inibidora da reabsorção de glicose por inibição de SGLT2, que gera inúmeras consequências por aumentar a quantidade de glicose na urina, como vários tipos de infecções e não é tratamento do diabetes, que é um quadro metabólico complexo. É uma substância que aumenta a excreção de glicose e diminui a glicemia, mas tem inúmeros efeitos tissulares, por isto este medicamento pode mascarar o verdadeiro estado da doença por não levar em consideração as outras consequências tissulares (quadro de cegueira, insuficiência renal e

amputação), por estar cuidando apenas de um parâmetro. Há um arsenal imenso de hipoglicemiantes orais sendo utilizado que estão fora da lista da RENAME, destacando-se a glicazida, que apresenta um perfil mais seguro em relação à classe da empagliflozina. Em termos de valores, para o município estaria bem acima do que é gasto atualmente na atenção básica. Além disso, não está claro o esquema terapêutico que seria utilizado para o uso do medicamento. Há grande incerteza quanto ao benefício do desfecho composto e os dados de eficácia, os resultados são estatisticamente significantes apenas para a análise conjunta de empagliflozina de 10mg e 25mg, e para uma população bastante restrita, além do alerta quanto ao risco de fascíte necrosante ou gangrena mencionado. Portanto, a consulta pública não trouxe contribuições ou evidências adicionais que fizessem alterar a recomendação inicial do relatório. **Recomendação:** Os membros deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário

Foram apresentadas pelo Grupo Elaborador dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) as contribuições à Consulta Pública (CP) nº 19/2018, realizada no período de 20/04/2018 a 09/05/2018, O tema foi para Consulta com recomendação inicial favorável à atualização da DDT de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. A CP recebeu um total de 60 contribuições sendo 53% de profissionais de saúde e sociedades médicas, 28% de representações de pacientes e 19% de interessados no tema (13% de pessoa jurídica e 87% pessoa física). Os principais temas abordados foram em relação ao bevacizumabe (12 contribuições), sobre teste genético para detecção de mutações nos genes BRCA1/BRCA2 (4 contribuições) e quanto aos inibidores da PARP (olaparibe), com 3 contribuições. As pacientes com câncer de ovário hereditário representam em torno de 18% das mulheres diagnosticadas com esta neoplasia. Em torno de 80% a 85% destas mulheres com mutação, apresentam mutações patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Os riscos cumulativos vitais variam entre 8% a 62% para desenvolvimento de câncer de ovário, comparados com riscos ao longo da vida de aproximadamente 1,5%, respectivamente, na população geral. (Todo o texto foi devidamente referenciado). Também foi sugerido na consulta pública a inclusão de um tópico específico sobre salpingo-ooforectomia bilateral profilática em pacientes portadoras de mutação de BRCA1 ou BRCA2, entretanto, entendeu-se que esta contribuição foge do tema das diretrizes, e assim não considerou necessário designar um tópico específico para tal, porém, adicionou-se a informação nas DDT sobre BRCA e novas evidências sobre salpingo-ooforectomia. Texto inserido: “Revisão sistemática da Cochrane avaliou a efetividade de salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) versus vigilância em mulheres portadoras de mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 sem neoplasia, atual ou prévia, de ovário, trompa de Falópio ou de mama. Meta-análise de nove estudos de coorte, com qualidade de

evidência muito baixa, segundo o GRADE, avaliando 7.927 mulheres detectou redução da mortalidade total (2.548 pacientes; HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,54) e – em portadoras de mutação do gene BRCA1, mas não do BRCA2 – redução da mortalidade por adenocarcinoma seroso de alto grau (HR 0,10; IC 95% 0,02 a 0,41) favorecendo a SORR. Nenhum estudo primário incluído avaliou efeitos adversos da SORR. Os autores concluem que as evidências de benefício da SORR devem ser interpretadas com cautela devido ao elevado risco de vieses dos estudos primários”. Outra sugestão foi a de acrescentar o rastreamento sistemático de câncer de ovário com CA125 e ultrassonografia transvaginal, no contexto de síndrome de câncer de mama/ovário familiar, suspeita ou confirmada. O representante disse que o texto das DDT menciona que os resultados dos estudos de screening com CA 125 + ultrassonografia transvaginal são conflitantes, não sendo indicada de rotina. Mas que, diante da sugestão, foi adicionada nas DDT a possibilidade deste rastreio em mutadas de BRCA, não elegíveis para salpingo-ooforectomia, porém com benefício incerto. Texto incluído: “Estudos tem buscado métodos multimodais de *screening*, associando a dosagem de CA-125 com ultrassonografia transvaginal, porém ainda com resultados conflitantes, não sendo indicada de rotina. O uso desses métodos pode ser usado para rastreamento em pacientes com mutação de BRCA, em casos individualizados, não elegíveis para salpingo-ooforectomia redutora de risco, porém com benefício incerto”. Sobre inclusão de inibidores da PARP (olaparibe): foi esclarecido que o texto publicado em CP já citava Revisão Sistemática da Cochrane sobre os inibidores da PARP, bem como outros 2 estudos de medicamentos ainda não aprovados no Brasil (rucaparibe e niraparibe). O olaparibe foi aprovado no Brasil (no ano de 2018, tendo como base o estudo SOLO-2). O técnico do HAOC apresentou à plenária este estudo SOLO-2, realizado no Brasil, e foi concluído que: os dados de sobrevida global são imaturos (24% de maturidade) e não demonstraram diferença entre os grupos (HR 0,80 [95% CI 0,50– 1,31], $p=0.43$), medianas não alcançadas em ambos os grupos. No grupo olaparibe verificou maior taxa de eventos adversos, principalmente fadiga, anemia e náusea. Sendo assim, foi elucidado que mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica. Além desses três principais assuntos observados nas contribuições, foram realizadas outras sugestões: Foi solicitada a alteração do termo “perda de heterozigidade”, foi descrito na CP que “esta afirmativa deve ser complementada com outras informações, pois o texto é tecnicamente equivocado. O termo LOH não se refere a recombinação homóloga, mas sim *loss of heterozygosity* (perda de heterozigidade) que é um termo genérico aplicável a qualquer gene”. Sendo assim, o texto foi modificado para: “Estudo utilizando o análogo rucaparibe em pacientes com carcinoma de ovário de alto-grau, sensível a composto de platina e recidivado, os efeitos antitumorais foram analisados de acordo com a presença ou não de mutações de BRCA e na presença ou não de perdas ou duplicações de regiões cromossômicas (LOH - *loss of heterozygosity*)”. Outro questionamento: “o tratamento de escolha, tendo a paciente condição clínica e com doença passível de

ressecção ótima, deve ser a citorredução primária, realizada por cirurgião oncológico. A dificuldade no acesso a cirurgia especializada é um grande entrave ao tratamento das pacientes com neoplasia de ovário". Foi esclarecido que o texto das DDT já mencionava essa questão. No Brasil, tanto o cirurgião geral ou ginecologista não especializado procedem as cirurgias em pacientes com câncer de ovário (segundo estudo publicado no *Jornal Clínico de Oncologia* há diferenças na sobrevida). Outra sugestão apresentada durante a CP foi para restringir a opção de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica" (HIPEC - *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) a centros terciários de cuidados oncológicos, em especial, CACONS; ou centros que apresentem-se bem estruturado, demonstrando expertise no assunto. O texto incluído foi "HIPEC associada a citorredução de intervalo pode ser uma opção para pacientes estadiadas como FIGO IIIC e IV, desde que realizada em centros especializados que tenham expertise nesta técnica". [NR: Na Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 1, de 07/01/2019, que aprovou as DDT da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário atualizadas, o texto das DDT foi editado e, no que toca à HIPEC. Também foi comentado à Consulta Pública sobre um novo marcador, denominado HE4, que se parece um pouco mais sensível que o CA-125. Foi explanado que seria necessário ter mais estudos sobre esse marcador, mas que foi inserido o texto: "Outro biomarcador sérico, o HE4, teve seu valor prognóstico avaliado isoladamente ou em associação com CA-125 em múltiplas séries de casos com amostras pequenas. O HE4 sérico parece ser um teste mais sensível que o CA-125 para a detecção precoce de recidiva tumoral, todavia mais estudos são necessários". Por fim, foi solicitado retirar o "uso de quimioterapia em dose densa, uma vez que o estudo ICON 8 de Clamp *et al.* não demonstrou benefício em comparação ao esquema em dose convencional em população ocidental". Todavia, foi mencionado que é um termo muito utilizado e que o estudo ICON 8 foi apresentado na ESMO 2017, porém ainda não foi publicado. Optou-se por manter o esquema dose densa como uma opção e não como recomendação, assim como é feito em *guidelines* como os da NCCN. Foi proposto o seguinte texto: "A combinação terapêutica de dose-densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m², nos D1, D8 e D15) não foi estudada em pacientes em estágio I. (43,49) Nos demais estádios pode-se usar o esquema dose-densa". **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de ovário.

Sapropterina para Fenilcetonúria

Foram apresentadas pelo representante do grupo elaborador do PCDT as contribuições à Consulta Pública (CP) nº 43/2018, realizada no período de 21 de agosto de 2018 a 10 de setembro de 2018. O tema foi para Consulta com recomendação inicial desfavorável à incorporação do dicloridrato de sapropterina ao Sistema Único de Saúde para o tratamento da fenilcetonúria. A CP recebeu um total de 919 contribuições, sendo

856 de experiência e opinião e 63 de cunho técnico científico. Das contribuições de experiência e opinião, 853 foram de pessoa física e 3 de pessoa jurídica, das quais: 717 (84%) discordaram totalmente da recomendação preliminar; 105 (12%) discordaram parcialmente; 4 concordaram parcialmente; e 30 (4%) concordaram totalmente com a recomendação da CONITEC. Dentre os argumentos das contribuições de experiência e opinião que discordaram da recomendação, destaca-se a possível ampliação de possibilidades alimentares, a inclusão social e uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. Das 63 contribuições técnico-científicas, 61 foram de pessoa física e 2 de pessoa jurídica, das quais: 42 (67%) discordaram totalmente da recomendação preliminar; 17 (27%) discordaram parcialmente; 3 (5%) concordaram parcialmente; e 1 (2%) concordaram totalmente com a recomendação da CONITEC. Dentre os argumentos das contribuições técnico-científicas que discordaram da recomendação, destaca-se o melhor controle dos níveis de fenilalanina e as possíveis limitações no cálculo do impacto orçamentário. Em adição, a empresa produtora do medicamento, concordando com o desenho do modelo de impacto orçamentário, manifestou interesse em fornecer a doação dos testes de responsividade e negociar o preço do medicamento. Posteriormente, um técnico do DGITS apresentou a proposta oferecida à CONITEC e protocolada no MS pela empresa. Informou que a empresa também se comprometeu a fornecer triagem para identificar pacientes responsivos à terapia com o medicamento com resposta igual ou superior a 30% (doação para 7 dias de teste) e o teste molecular para checagem das mutações, de forma a qualificar a sua elegibilidade à terapia (pacientes com respostas <30%, mas igual a 20%). Diante dessa proposta foi apresentado um novo cálculo de impacto orçamentário, estimando um horizonte temporal de cinco anos de incorporação (2019 a 2023). Os membros do Plenário discutiram sobre o assunto e consideraram elevado o custo da tecnologia, a complexidade de permitir a avaliação genética por uma empresa privada e a necessidade de limitação da utilização à população que mais se beneficiaria com a tecnologia. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do dicloridrato de sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pazopanibe e Sunitinibe para Carcinoma de Células Renais Metastático

As contribuições à Consulta Pública foram apresentadas por consultora técnica. Informou que a Consulta Pública aconteceu de 09 a 29 de outubro de 2018. Foram recebidas 210 contribuições, 50 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 160 pelo formulário para experiência ou opinião. Entre as técnico-científicas, apenas 4 concordaram ou parcialmente concordaram com a recomendação preliminar, porém uma foi equivocada e as outras três estavam sem informações. As restantes foram discordantes e trouxeram argumentos que versaram sobre o SUS não possuir tratamento eficaz para o Carcinoma de Células Renais Metastático (CRCCm). Quanto aos argumentos técnico-científicos, foram consideradas sete contribuições, dadas por dois profissionais, duas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC),

demandante da proposta, duas das empresas fabricantes das tecnologias e uma de organização de pacientes (Oncoguia). As contribuições se basearam principalmente na eficácia e segurança dos medicamentos e reforçaram os dados dos estudos de Motzer e colaboradores (2007 e 2009), que compararam o tratamento com sunitinibe ao tratamento com IFN- α , em primeira linha, e demonstraram benefícios clínicos e perfil de segurança aceitável pela análise dos desfechos avaliados. Também do estudo de Motzer e colaboradores, 2013, que demonstrou a equivalência de eficácia entre ambos. Os estudos e resultados ressaltados foram incluídos e descritos no relatório. A SBOC e a empresa fabricante do sunitinibe refutaram essa afirmação alegando que o ganho clínico em comparação à interferona é significativo e de grande impacto e que esses dados permitiram aprovação e liberação dos agentes avaliados, para acesso público, na maioria dos países do mundo. Também foi discutido sobre a crítica realizada quanto à afirmação que os esquemas terapêuticos disponíveis no SUS seriam similares aos medicamentos em análise. O relatório se referia à disponibilidade de diferentes tratamentos e esquemas terapêuticos, com associações com a interferona, utilizadas em primeira linha para o tratamento do carcinoma renal, que possuem similaridade de eficácia (bevacizumabe + IFN- α , tensirolimo + bevacizumabe, sorafenibe, tivozanibe e axitinibe), tendo o estudo Chang e colaboradores (2016) como referência. Considerou-se que a forma como o texto foi escrito poderia apresentar interpretação equivocada. Todas as contribuições criticaram a CONITEC por julgar que os pacientes do SUS já estão adequadamente assistidos, através dos valores ressarcidos pela APAC para câncer renal metastático. Ressaltam que o valor da APAC é muito inferior ao custo dos medicamentos propostos. O relatório diz que os pacientes estão assistidos e são tratados, independentemente do tipo histológico e do prognóstico de alto ou baixo risco, mas os membros do plenário reconheceram a diferença dos valores para a cobertura dos inibidores de tirosinoquinase. Foram realizadas considerações sobre a avaliação econômica e o impacto orçamentário. Os fabricantes e a SBOC consideram o IO baixo frente ao orçamento destinado ao tratamento do câncer, à possibilidade de negociação de preços e dos valores gastos com a judicialização. Consideram que a não alteração da forma de financiamento é um atraso no acesso a melhores tratamentos. Uma das contribuições ressalta que os pacientes tratados no SUS com inibidores de tirosinoquinase estão em SP e RJ, no ICESP e INCA, instituições de referência com gestão orçamentária própria. Em seguida foram apresentadas as contribuições do formulário de experiência ou opinião. Entre as 160 contribuições, 26 não apresentavam informações. Foram três contribuições concordantes com a recomendação preliminar, duas estavam entre as excluídas e uma foi equivocada. Todas as restantes discordaram ou parcialmente discordaram da recomendação preliminar. A maioria das contribuições foram feitas por profissionais da saúde, que consideraram que existe evidência científica de alto nível e que comprova a eficácia e a efetividade do pazopanibe e do sunitinibe, que cursam com toxicidade aceitável. Consideraram que não existe no SUS medicação para o

tratamento do carcinoma renal metastático. O ótimo controle da doença, a baixa toxicidade, a melhor qualidade de vida dos pacientes tratados, a taxa de resposta e o ganho de sobrevida obtidos com os medicamentos avaliados, foram descritos como efeitos positivos e os efeitos colaterais como negativos. Os interessados no tema, 27% das contribuições, e familiares, amigos ou cuidadores (11 contribuições) argumentaram que medicamentos que prolongam a vida de pacientes devem ser incorporados, que ambos proporcionam maior comodidade posológica, que a afirmação de que custear o tratamento com o valor da APAC é uma inverdade e que se deve considerar a equidade, pois os mesmos foram aprovados no setor privado da saúde. Após explanações, o plenário concordou que algumas informações deveriam ser melhor apresentadas no relatório e alguns membros retomaram a questão de como a CONITEC deve avaliar e incorporar medicamentos antineoplásicos, visto o modelo de assistência oncológica do SUS. Porém, foi orientado que a CONITEC deve manifestar sua recomendação de incorporação ou não, e como o medicamento será disponibilizado será definido posteriormente, de acordo com o financiamento adequado. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do cloridrato de pazopanibe e malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme modelo da Assistência Oncológica no SUS.

Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal

A recomendação inicial da CONITEC foi pela não incorporação de nusinersena para atrofia muscular espinhal 5q tipo 1. A Consulta Pública nº 45/2018 ficou disponível entre 29/08/2018 e 17/09/2018. Foram recebidas 36.104 contribuições de experiência ou opinião e 868 técnico-científicas. Entre as contribuições de experiência ou opinião em relação à recomendação inicial, 1.522 manifestaram concordância total, 195 concordância parcial, 733 discordância parcial e 33.654 discordância total. Entre as contribuições técnico-científicas, 34 manifestaram concordância total, sete concordância parcial, 38 discordância parcial e 789 discordância total em relação à recomendação inicial. Uma parte dos estudos sugeridos não respondem à pergunta de pesquisa do relatório de recomendação. A outra parte de estudos citados foram publicados após a busca de estudos feita para o relatório da CONITEC, contudo foram analisados e seus resultados corroboram com o relatório de recomendação. Membro do Plenário sugere duas possibilidades de encaminhamento: incorporação condicionada a protocolo restrito ou não incorporação. Ao final da análise das contribuições, o plenário entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial. **Recomendação:** Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de nusinersena para atrofia muscular espinhal 5q tipo 1.

Diretrizes Brasileiras para a utilização de endopróteses em aorta torácica descendente

O tema foi retirado de pauta e será discutido posteriormente.

Apreciação inicial da Ureterolitotripsia Transureteroscópica para Litíase do Trato Urinário

Foi realizada a apreciação inicial da proposta de incorporação da ureterolitotripsia para a remoção de cálculos ureterais. A matéria foi apresentada por um colaborador externo. Inicialmente, fez-se a contextualização sobre os procedimentos já existentes no SUS e detalhes da técnica ureterolitotripsia. A ureterolitotripsia consiste na fragmentação e na remoção de cálculos do ureter através de endoscópios inseridos por via uretral. O colaborador fez uma explanação sobre os estudos selecionados cujo desfecho de interesse foram: mais pacientes livres de cálculos ureterais entre os tratados e complicações provenientes do procedimento. Os dados apresentados mostraram que a ureterolitotripsia é segura e eficaz no tratamento de cálculos ureterais proximais. Após explanações sobre as evidências clínicas, o colaborador fez breve explicação sobre a avaliação econômica. Quanto ao impacto orçamentário, foram apresentados dados utilizando valores dos ressarcimentos por procedimentos atuais adotados no SUS. O Plenário discutiu sobre a necessidade de incorporar um novo procedimento na tabela do SUS.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de um procedimento para remoção de cálculo ureteral por ureterolitotripsia, desde que esse procedimento não exceda o valor referente aos procedimentos atualmente disponíveis no SUS e suas compatibilidades.

Eltrombopague olamina para Trombocitopenia Imune Primária (TIP)

Representantes do Grupo elaborador e do MS apresentaram nova proposta de impacto orçamentário para a incorporação do medicamento eltrombopague após falha aos tratamentos anteriores. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do eltrombopague olamina para trombocitopenia imune primária (TIP), mediante negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Informações adicionais Romiplostim para Trombocitopenia Imune Primária (TIP)

Representantes do grupo elaborador de PCDT e do DGITS/SCTIE/MS apresentaram nova proposta de impacto orçamentário para a incorporação do medicamento romiplostim após falha aos tratamentos anteriores para Trombocitopenia Imune Primária. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a não incorporação do romiplostim para trombocitopenia imune primária (TIP).



Apreciação inicial da Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral e do Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do dabigatrana

O tema foi retirado de pauta e será discutido posteriormente.

Apreciação inicial da Diretriz de Agrotóxicos – Capítulo 3

O tema foi retirado de pauta e será discutido posteriormente.