

Ata da 79ª Reunião da Conitec

Membros do Plenário

Presentes: ANS, ANVISA, SE, SCTIE, CNS, CFM, SAES e SVS.

Ausentes: CONASEMS, CONASS, SESAI, e SGTES

Vareniclina para a cessação do tabagismo

Tecnologia: vareniclina (Champix®).

Indicação: cessação do tabagismo.

Solicitação: incorporação.

Demandante: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA/MS) - Divisão de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco.

Recomendação preliminar da Conitec: A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 77ª Reunião ordinária, realizada no dia 08 de maio de 2019, recomendou preliminarmente pela não incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) da vareniclina para o tratamento do tabagismo. Considerou-se que, apesar da superioridade da vareniclina em relação à bupropiona e à terapia de reposição de nicotina (TRN) isolada, não há evidência científica, até o momento, de que a eficácia da vareniclina para a cessação do tabagismo, seja superior quando comparada à combinação de duas TRN (rápida e lenta de liberação de nicotina).

Consulta Pública (CP) nº 31/2019, disponibilizada no período de 31 de maio a 19 de junho de 2019.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 31/2019 por: técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (NATS/INCA). Foram recebidas no total 47 (quarenta e sete) contribuições, sendo 39 (trinta e nove) advindas pelo formulário de experiência ou opinião e 08 (oito) pelo formulário técnico-científico. Com relação às contribuições do formulário de experiência e opinião, apesar de 10 (dez) pessoas concordarem com a recomendação preliminar da Conitec, ao avaliar os argumentos, 04 (quatro) pessoas

concordaram e 35 (trinta e cinco) discordaram. Dentre estes, 01 (um) paciente que concordou (10%) e 31 (trinta e um) que discordaram (89%), tinham experiência com a tecnologia avaliada. A maioria das considerações apontadas por esses pacientes foram no sentido de como o medicamento os ajudou a cessarem o tabagismo. As contribuições técnico-científicas vieram de 06 (seis) pessoas físicas, sendo 05 (cinco) profissionais de saúde, 01 (um) paciente e 02 (duas) pessoas jurídicas. Em que 4 (quatro) concordaram total ou parcialmente com a recomendação preliminar da Conitec e 04 (quatro) discordaram. Os participantes que concordaram não apresentaram argumentos que embasassem suas opiniões. Entretanto, as contribuições realizadas por pessoas jurídicas anexaram referências para subsidiar a argumentação. Ao concordar com a recomendação, um profissional da saúde relatou sobre a dificuldade que alguns municípios enfrentariam na dispensação do medicamento ao paciente, pois a vareniclina precisa de prescrição médica, enquanto a TRN não, o que poderia restringir o desenvolvimento do programa antitabagismo. Os membros do Plenário discutiram sobre a eficácia da vareniclina ser semelhante à terapia combinada (TRN e bupropiona), enquanto os custos com a vareniclina são superiores. Também apontaram o fato do programa de controle do tabagismo ser um dos mais bem-sucedidos do país. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, da vareniclina para a cessação do tabagismo.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Uveítes Não Infecciosas

Solicitação: atualização.

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

Origem da demanda: por ocasião da incorporação de adalimumabe para uveítes não infecciosas no SUS – Portaria SCTIE/MS nº 59/2018, de 31/10/2018.

Apreciação inicial do PCDT: Os membros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), presentes na 77ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 08 e 09 de maio de 2019, deliberaram que o tema fosse

submetido à consulta pública (CP) com recomendação preliminar favorável à publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Consulta Pública (CP) nº 29/2019, disponibilizada no período de 23 de maio a 11 de junho de 2019.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 29/2019 por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Foram recebidas no total 25 (vinte e cinco) contribuições, com 10 (dez) sugestões sobre os seguintes temas: concordância com a incorporação do adalimumabe; inclusão do metotrexato; inclusão do implante intravítreo de dexametasona; exames para solicitação do adalimumabe; tratamento da tuberculose latente; contribuições diversas. Na avaliação geral, 76% das contribuições classificaram a proposta do PCDT como muito boa e 24% como boa. Do total das contribuições 01(uma) foi de paciente, 7 (sete) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 10 (dez) de profissionais de saúde, 01(uma) de pessoa interessada no tema, 04 (quatro) de especialistas no tema do PCDT e 01(uma) de pessoa jurídica (indústria farmacêutica). A maioria das contribuições (84%) foram da região sudeste. Das contribuições analisadas ressaltaram-se os seguintes aspectos: 1) inclusão do metotrexato – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) está em revisão e o metotrexato não possui indicação em bula para uveíte; 2) inclusão do implante intravítreo de dexametasona 0,7mg – existe evidência para casos restritos, porém com efeitos satisfatórios, mas dependente de múltiplas aplicações. Como esta tecnologia não foi pautada no escopo proposto, orienta-se que o proponente da contribuição formalize processo de avaliação da tecnologia perante a Conitec; 3) quanto à clareza da especificação dos exames para solicitação de adalimumabe – o PCDT indica: dados epidemiológicos de contato, estudo radiológico de tórax, teste de derivado de proteína purificada (do inglês *purified protein derivative* – PPD) e avaliação clínica adequada; 4) orientação para o tratamento da tuberculose latente – o PCDT indica que *“Na evidência de tuberculose latente está indicada quimioprofilaxia conforme preconizado no Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do Ministério da Saúde e, após este período, iniciar a terapêutica com adalimumabe”*. **Recomendação:** Os

membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Uveítes Não Infecciosas atualizado.

Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos

Tecnologia: secuquinumabe (Cosentyx®)

Indicação: psoríase

Solicitação: ampliação de uso

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Apreciação inicial do tema apresentado por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

Representante da empresa demandante iniciou a apresentação do tema ao Plenário explanando sobre as evidências científicas, novo preço proposto para incorporação, análise econômica e impacto orçamentário estimado. Em seguida, o técnico do DGITIS apresentou a avaliação crítica do dossiê do demandante. Foi lembrado que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Psoríase está em fase de atualização, o qual inclui três biológicos para o tratamento em etapas da psoríase, sendo uma primeira etapa com adalimumabe e uma segunda etapa com secuquinumabe e ustequinumabe. A proposta da empresa é que o secuquinumabe esteja na primeira etapa de biológicos junto com adalimumabe, e deixando ustequinumabe sozinho na segunda etapa. Na análise crítica das evidências, verificou-se que o demandante apresentou apenas estudos de comparação direta entre secuquinumabe e ustequinumabe, os quais demonstraram que secuquinumabe é mais eficaz que ustequinumabe. Não foram apresentadas evidências contra adalimumabe, o que fez com que a Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) incluísse uma revisão sistemática com meta-análise em rede que comparou secuquinumabe e adalimumabe. Este estudo indicou que ambos os medicamentos podem ter eficácias próximas, entretanto foi classificado como de baixa qualidade, por apresentar evidência indireta e imprecisa. Além disso, o modelo econômico proposto foi uma análise de custo-efetividade por meio de árvore de decisão, comparando os três biológicos e avaliando a resposta PASI \geq 90 (noventa).

Apesar do secuquinumabe apresentar menor custo por resposta entre os três medicamentos avaliados, a análise apresentada possui limitações e nenhuma incerteza foi investigada na análise de sensibilidade. Já na análise de impacto orçamentário, considerando o secuquinumabe na primeira etapa de biológicos, haveria um impacto incremental acumulado de R\$ 15.900.000,00 (quinze milhões e novecentos mil reais) em 05 (cinco) anos. Após a apresentação, o Plenário da Conitec entendeu não haver estudos que comprovem a superioridade de secuquinumabe em relação a adalimumabe. Além disso, considerou que o demandante deveria ter comparado o secuquinumabe apenas com o adalimumabe, visto que este é o medicamento utilizado na primeira etapa do tratamento com biológicos disponível no SUS, e não com ustequinumabe. Como as evidências apresentadas demonstraram que o secuquinumabe se mostrou mais eficaz que o ustequinumabe, foi proposto que se encaminhe um pedido para à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) para avaliar o uso de ustequinumabe em pacientes que falharam com secuquinumabe. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso, no SUS, do secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos.

Secuquinumabe para o tratamento de espondilite anquilosante ativa na primeira etapa de terapia biológica (manifestação axial e manifestação periférica)

Tecnologia: secuquinumabe (Cosentyx®)

Indicação: tratamento de espondilite anquilosante ativa em adultos que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional

Solicitação: alteração da linha de tratamento

Demandante: Novartis Biociências S.A.®

Apreciação inicial do tema apresentador por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS)

Representante da empresa demandante iniciou a apresentação do tema ao Plenário expondo breve histórico da incorporação do secuquinumabe no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Espondilite Anquilosante (EA) como primeira etapa

para manifestação axial e como segunda etapa para manifestação periférica, realizada em 2018. Foram apresentadas novas evidências econômicas, a empresa reduziu o preço de modo a viabilizar a incorporação do medicamento na primeira etapa de terapia biológica para as três indicações (espondilite anquilosante, psoríase e artrite psoriásica). O representante da indústria expôs que o secuquinumabe mantém resposta sustentada por 05 (cinco) anos, com baixa descontinuação de pacientes e o seu uso como primeira linha de biológicos pode permitir que os pacientes tenham o mesmo benefício clínico com menor risco de infecções, além de diminuir a probabilidade de troca por outro imunobiológico, aumentando a eficácia e reduzindo os custos. Após a apresentação da empresa, técnico do DGITIS apresentou o tratamento com o secuquinumabe para espondilite anquilosante ativa, exclusivamente após falha terapêutica, ao curso de tratamento com pelo menos um biológico anti-TNF (antagonista de fator de necrose tumoral), adotado atualmente pelo Ministério da Saúde. A EA é uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações sacroilíacas e a coluna vertebral. O PCDT da Espondilite Anquilosante Ativa estabelece tanto os critérios de inclusão de pacientes para tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), como as condutas terapêuticas preconizadas a esses pacientes. O tratamento da EA inclui uma abordagem não medicamentosa e outra medicamentosa em combinação. A Secretária-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) realizou uma busca complementar a fim de responder a seguinte pergunta: *“O Ministério da Saúde deve alterar a conduta atual preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante com biológicos para também indicar o uso de secuquinumabe logo após falha com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ao invés de mantê-lo com indicação somente após a falha de tratamento com medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs?”* Foram avaliados 75 estudos, sendo 11 (onze) destes, também considerados pelo demandante, e 64 (sessenta e quatro) novos estudos. A partir dessas evidências de tratamento a curto prazo com anti-TNF constatou-se que há benefícios clínicos importantes associados em termos de diminuição da atividade da doença, melhora na funcionalidade e remissão da doença em indivíduos com

espondilite aquilante e espondiloartrite axial não-radiográfica ativas quando comparados ao placebo. Também foi encontrada evidência indireta de que o tratamento pode estar relacionado a uma maior probabilidade de se atingirem benefícios clínicos e diminuição da atividade da doença com infliximabe 5 mg (cinco miligramas). A avaliação econômica enviada pelo demandante foi um estudo de custo-minimização, que parte do princípio de que as tecnologias em comparação são idênticas tanto em termos de efetividade quanto em relação à segurança e outros aspectos relacionados ao tratamento. Contudo, nessa avaliação a razoabilidade foi questionável, pois nem todo indivíduo elegível para receber anti-TNF poderia receber um anti-IL-17 (antagonista de interleucina dezessete), segundo critérios constantes no PCDT para a doença. Os anti-TNF podem ser utilizados em um número maior de indivíduos com espondiloartrite axial e periférica de acordo com a classificação *American Society of Anesthesiology* (ASAS). Entretanto, o custo do tratamento com secuquinumabe por paciente foi estimado em R\$ 9.510,00 (nove mil quinhentos e dez reais) no primeiro ano e R\$ 7.608,00 (sete mil seiscentos e oito reais) no segundo ano. No entanto, a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante avaliou os custos incrementais relacionados à mudança de etapa, proposta com a incorporação do secuquinumabe, no tratamento com biológicos. Para isto, como cenário base, consideraram-se os custos diretos com a aquisição dos medicamentos, utilizando o secuquinumabe exclusivamente na falha de anti-TNF, ao longo de 05 (cinco) anos. Como cenário projetado, consideraram-se os custos diretos com a aquisição dos medicamentos, utilizando o secuquinumabe após falha do AINE e do anti-TNF. Com base nesses cenários apresentados, a incorporação proposta geraria uma economia de R\$6.000.000,00 (seis milhões de reais) no primeiro ano e R\$77.000.000,00 (setenta e sete milhões de reais) após 05 (cinco) anos. Encerradas as apresentações, os membros do Plenário discutiram sobre as evidências apresentadas pelo técnico do DGITIS, que comparou outros desfechos além da classificação ASAS 20 e apresentou diferentes conclusões daquelas apontadas pela empresa. Eles apontaram que do ponto de vista clínico é extremamente importante considerar uma possível intervenção precoce, pois esta interfere positivamente na evolução da história natural da doença. Outra questão discutida foi o quanto sintomas semelhantes em medicina

têm causas distintas e que o mais importante é tratar a causa da doença. Por fim, os membros do Plenário concordaram que ao considerar todos os desfechos apresentados, não foi possível concluir que os medicamentos avaliados apresentam a mesma eficácia, o que dificulta mensurar a economia gerada com a utilização do secuquinumabe como primeira opção de tratamento, na etapa de biológicos, para tratamento da espondilite anquilosante ativa. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do secuquinumabe para o tratamento de espondilite anquilosante ativa na primeira etapa de terapia biológica.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Mucopolissacaridose Tipo IV A (Síndrome de Morquio A)

Solicitação: Elaboração.

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

Origem da demanda: Decisão de incorporação de alfaelossulfase condicionada à elaboração de Protocolo de uso, conforme consta na Portaria SCTIE/MS nº 82, de 19 de dezembro de 2018.

Apreciação inicial do PCDT: Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) foi responsável por desenvolver e apresentar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Mucopolissacaridose Tipo IVa ao Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Trata-se de uma doença genética rara manifestada clinicamente por alterações esqueléticas e articulares, doença valvular cardíaca, alterações respiratórias, hepatomegalia, opacificação de córnea e baixa estatura associada a tronco e pescoço curtos. O diagnóstico se dá pela presença dos aspectos clínicos mencionados e aspectos laboratoriais bioquímicos e genéticos. O tratamento específico para a mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVa) consiste na administração da terapia de reposição enzimática com alfaelossulfase ou o transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). Tratamentos não-específicos também foram recomendados para controlar as manifestações clínicas, como fisioterapia, tratamento oftalmológico e tratamento ortopédico. Durante a apresentação do documento, o Plenário da Conitec observou que o diagnóstico pré-natal intraútero não foi avaliado nem incorporado ao

SUS. Adicionalmente, o Plenário solicitou verificar se os testes diagnósticos em fibroblastos estão indicados para o CID E76.2 (Outras mucopolissacaridoses) no SUS. Dado que o TCTH foi indicado como possível tratamento, o Plenário solicitou ao grupo elaborador uma Nota Técnica justificando a ampliação de uso do transplante de células tronco-hematopoiéticas para a MPS tipo IVa, descrevendo detalhadamente o tipo de transplante recomendado. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram encaminhar o PCDT de Mucopolissacaridose tipo IVa quanto a ampliação do procedimento TCTH para o CID E76.2 para consulta pública.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome Maroteaux-Lamy)

Solicitação: elaboração.

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

Origem da demanda: Decisão favorável à incorporação da galsulfase para Mucopolissacaridose Tipo VI, conforme Portaria SCTIE/MS nº 83/2018, de 20/12/2018.

Apreciação inicial do PCDT: Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

Trata-se da apresentação referente à apreciação inicial do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Mucopolissacaridose Tipo VI (MPS VI). Foi esclarecido que o objetivo do PCDT é informar acerca do diagnóstico, tratamento, controle, monitoramento e acompanhamento dos pacientes com a doença. A MPS VI é uma doença genética rara, causada por uma deficiência enzimática, que resulta em diversas manifestações clínicas. O diagnóstico da doença envolve exames bioquímicos e/ou genéticos em casos de suspeita clínica, conforme sinais e sintomas clínicos descritos no protocolo. Quanto ao tratamento específico para a MPS VI foi recomendada a administração da terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase ou o transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). Tratamentos não-específicos também foram recomendados para controlar as manifestações clínicas, como tratamento oftalmológico e ortopédico. Os critérios de inclusão para o acesso à terapia de reposição enzimática com galsulfase consiste em indivíduos com

diagnóstico de MPS VI que tenham idade entre 0 (zero) a 06 (seis) anos de idade, ou que tenham idade igual ou superior a 7 (sete) anos, sejam ambulantes e capazes de percorrer, sem ajuda, pelo menos 05 (cinco) metros nos 06 (seis) primeiros minutos do Teste da Caminhada de 12 minutos. A galsulfase é considerada um medicamento seguro e os seus principais benefícios são a melhora no teste de caminhada de 06 (seis) e de 12 (doze) minutos e redução nos níveis de glicosaminoglicanos urinários. Após apresentação, os membros do Plenário destacaram que o diagnóstico genético pré-natal (intraútero) não está avaliado, nem incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), e por isso sua permanência no texto deve ser reconsiderada, bem como os testes diagnósticos em fibroblastos para o CID E76.2 (Outras mucopolissacaridoses). O Plenário solicitou ao grupo elaborador uma Nota Técnica justificando a ampliação de uso do transplante de células tronco-hematopoiéticas para a MPS VI, descrevendo detalhadamente o tipo de transplante recomendado. **Recomendação:** Os membros presentes, deliberaram encaminhar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Mucopolissacaridose Tipo VI para consulta pública, após os ajustes pactuados.

Vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa de moderada a grave

Tecnologia: vedolizumabe (Entyvio®).

Solicitação: incorporação.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Apreciação inicial do tema apresentado por: representantes do laboratório demandante e por consultor técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

O demandante iniciou discorrendo sobre a retocolite ulcerativa (RCU), uma doença inflamatória crônica e contínua da mucosa intestinal, que acomete desde o reto até porções variadas do cólon, podendo apresentar como complicações a perfuração, a hemorragia não-controlada, a colite fulminante, o megacólon tóxico e o câncer. A RCU pode afetar qualquer faixa etária, principalmente adultos jovens. O tratamento depende da localização e da gravidade da RCU e tem como objetivo a remissão e a cicatrização da mucosa intestinal. Atualmente, a terapia biológica é recomendada, mas o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) preconiza o uso de corticoides,

imunossupressores e tratamento cirúrgico, não incluindo o uso de biológicos. Quanto ao vedolizumabe, o demandante informou que se trata de um anticorpo monoclonal que difere de outros biológicos devido ao seu perfil de segurança e a sua ação, que é local e específica no intestino, não apresentando ação sistêmica, e é indicado para o tratamento da RCU. Estudos clínicos demonstraram a eficácia do vedolizumabe na indução e na manutenção da remissão clínica e na cicatrização da mucosa na RCU, a efetividade superior do vedolizumabe em comparação a outro anti-TNF na remissão e na cicatrização da mucosa intestinal e a eficácia superior do vedolizumabe frente ao adalimumabe na remissão e na cicatrização da mucosa a longo prazo, depois de 52 (cinquenta e duas) semanas. Um estudo de segurança com acompanhamento de nove anos demonstrou que o perfil do vedolizumabe permaneceu constante no decorrer do tempo. Na avaliação econômica, o valor proposto de incorporação do vedolizumabe foi de R\$ 3.218,00 (três mil, duzentos e dezoito reais) a ampola. Frente ao placebo, o custo incremental por respondedor foi favorável ao uso do vedolizumabe. O impacto orçamentário incremental foi aproximadamente de R\$1.500.000,00 (um milhão e quinhentos mil reais), no primeiro ano e de R\$ 22.800.000,00 (vinte e dois milhões e oitocentos mil reais), em 05 (cinco) anos. Posteriormente, o consultor técnico do DGITIS realizou uma análise crítica do dossiê de submissão proposto pelo demandante. O técnico informou que o demandante propôs a incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com RCU, moderada a grave, que apresentarem resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dos 15 (quinze) estudos incluídos no dossiê pelo demandante, o técnico do DGITIS considerou dois e acrescentou outros três em sua análise crítica. Destacou também o estudo que comparou a eficácia do vedolizumabe frente ao adalimumabe não foi considerado por ter sido apresentado como resumo em congresso e os demais por não apresentarem grupo controle. Nesta análise, o vedolizumabe foi superior ao placebo na indução e na manutenção da resposta clínica, da remissão clínica e da cicatrização da mucosa e também foi superior ao placebo na avaliação da qualidade de vida. A qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados. As limitações da avaliação econômica apresentada no dossiê incluíram o desenho proposto, considerado simples para uma doença

complexa; o comparador, placebo seria inadequado, embora no SUS não disponha de outro biológico disponível que pudesse ser comparado. Já no impacto orçamentário, o demandante considerou apenas os pacientes cobertos exclusivamente pelo SUS; o percentual da falha da terapia convencional, que poderia ser até maior, de acordo com alguns estudos, e o percentual de difusão do vedolizumabe, que variou de 6% (seis por cento) a 27% (vinte e sete por cento), considerado baixo devido a possibilidade de ser o único imunobiológico disponível no SUS para o tratamento da RCU, caso fosse incorporado. Considerando a totalidade dos pacientes elegíveis, o consultor técnico apresentou uma estimativa de aproximadamente R\$24.600.000,00 (vinte e quatro milhões e seiscentos mil reais) no primeiro ano, e de R\$170.100.000,00 (cento e setenta milhões e cem mil reais), em 05 (cinco) anos. Esclareceu-se que algumas experiências internacionais recomendam o vedolizumabe mediante redução de preço e para os pacientes intolerantes ou com falhas a outros tratamentos, inclusive ao infliximabe. O Plenário ponderou sobre o tema e solicitou ao técnico que retomasse com a apresentação da próxima pauta, que se tratava de uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), objetivando avaliar os biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) para o tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. Após a segunda apresentação do técnico do DGITIS, o Plenário ponderou sobre o infliximabe, o seu preço, a sua parceria para o desenvolvimento produtivo e os seus aspectos clínicos e indicações; da mesma forma procedeu com uma discussão sobre os aspectos clínicos e as indicações do vedolizumabe e do adalimumabe. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS dos medicamentos infliximabe para retocolite ulcerativa, de moderada a grave, e vedolizumabe para retocolite ulcerativa, de moderada a grave, mediante a equiparação do valor do vedolizumabe ao valor de incorporação do infliximabe.

Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) para o tratamento da colite ulcerativa moderada a grave

Tecnologia: adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe.

Indicação: retocolite ulcerativa moderada a grave que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento inicial ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa.

Solicitação: incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentador por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

A RCU é uma doença inflamatória intestinal crônica, caracterizada por inflamação contínua da mucosa retal. Entre os principais sintomas estão diarreia sanguinolenta, cólica abdominal e urgência fecal. Para avaliação inicial da RCU e monitoramento da resposta ao tratamento, pode ser utilizado o Escore de Mayo, que possui pontuação de 0 (zero) a 12 (doze), sendo que os escores mais altos indicam doença mais grave. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa, publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002, os objetivos do tratamento são: i) induzir e manter remissão clínica; ii) prevenir recorrências em pacientes em remissão; iii) manter remissão sem esteroides; iv) melhorar a qualidade de vida; e v) reduzir hospitalização e necessidade de cirurgia. Para identificar os desfechos mais importantes relacionados à doença na visão de pacientes e médicos, foi realizada consulta prévia por meio de formulário eletrônico à Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD), Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil (GEDIIB), Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Associação Nacional de Pessoas com Doenças Inflamatórias Intestinais (DII Brasil). Houve manifestação apenas da ABCD. Identificaram-se como desfechos mais importantes para o paciente: i) não operar o intestino; ii) não ter ostomia; iii) ausência de sangramento nas fezes; iv) melhora dos sintomas; v) ausência de urgência e polievacuações; e vi) cicatrização da mucosa. A cicatrização da mucosa, segundo a Associação, é o desfecho mais importante para os médicos. Por meio da consulta pública identificou-se que elevado número de pacientes não respondem às medicações disponíveis, necessitando de terapia biológica imunossupressora ou

cirurgia (colectomia total). Foram apresentados os biológicos adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe em relação à posologia, situação da patente, laboratório produtor e preço praticado em compras públicas. Em relação às evidências clínicas, após busca e seleção, foram incluídos 08 (oito) estudos, entre os quais, revisões sistemáticas com metanálise e estudos de mundo real. Os desfechos avaliados foram qualidade de vida, resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa. Em relação ao desfecho qualidade de vida, utilizando o questionário *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) na fase de indução da terapia, o infliximabe foi superior ao adalimumabe e golimumabe. Nos estudos que utilizaram os questionários 36 (trinta e seis) - Item *Short Form Health Survey* (SF-36) e EQ-5D *Visual Analog Scale* (EQ-5D VAS), não houve diferenças entre os tratamentos avaliados. Para os desfechos resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, ambos na fase de indução, identificou-se que infliximabe foi superior ao adalimumabe. Para a remissão clínica na fase de manutenção, os biológicos foram igualmente eficazes na manutenção da remissão em pacientes que responderam à terapia de indução. Outra busca por evidências científicas foi conduzida para pacientes com RCU moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF e foram identificados 04 (quatro) ensaios clínicos. Foram avaliados os mesmos desfechos acima descritos e identificou-se melhor resposta do vedolizumabe em relação aos demais biológicos, porém as evidências foram de baixa qualidade. Foi realizada análise de custo efetividade (ACE) comparando os biológicos avaliados, para o desfecho *quality adjusted life year* (QALY), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), para horizonte temporal de toda vida do paciente, por meio de modelos de árvore de decisão (para indução de resposta clínica) e Markov (para seis estados de saúde). O adalimumabe foi considerado comparador por apresentar menor custo e menor efetividade. Assim, em comparação ao adalimumabe, o golimumabe apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$27.849,62 (vinte e sete mil e oitocentos e quarenta e nove reais e sessenta e dois centavos) por QALY ganho, o infliximabe RCEI de R\$39.358,70 (trinta e nove mil e trezentos e cinquenta e oito reais e setenta centavos) por QALY ganho e o vedolizumabe mostrou uma RCEI de R\$ 200.504,05 (duzentos mil e quinhentos e quatro reais e cinco centavos). Foi conduzida análise de impacto orçamentário (AIO)

para um horizonte temporal de 05 (cinco) anos, considerando a população de pacientes com RCU, a partir de dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Considerando a utilização de um único biológico, o maior impacto orçamentário seria para incorporação de vedolizumabe R\$1.396.587.841,61 (um bilhão e trezentos e noventa e seis milhões e quinhentos e oitenta e sete mil e oitocentos e quarenta e um reais e sessenta e um centavos), seguido do infliximabe R\$377.632.410,94 (trezentos e setenta e sete milhões, seiscentos e trinta e dois mil, quatrocentos e dez reais e noventa e quatro centavos), do golimumabe R\$290.388.367,73 (duzentos e noventa milhões, trezentos e oitenta e oito mil trezentos e sessenta e sete reais e setenta e três centavos), e do adalimumabe R\$234.850.868,72 (duzentos e trinta e quatro milhões e oitocentos e cinquenta mil e oitocentos e sessenta e oito reais e setenta e dois centavos). Outros cenários foram construídos considerando a incorporação dos quatro biológicos no SUS distribuídos proporcionalmente. É importante ressaltar que na ACE e AIO foram considerados os preços do vedolizumabe praticado em compras públicas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) no valor de R\$10.961,46 (dez mil e novecentos e sessenta e um reais e quarenta e seis centavos), porém a empresa informou, durante esta reunião, que praticará o preço de R\$4.754,11 (quatro mil e setecentos e cinquenta e quatro reais e onze centavos), anteriormente proposto apenas se condicionado à incorporação do medicamento para Doença de Crohn. Assim, as análises serão refeitas. Por meio do monitoramento do horizonte tecnológico foram identificados 12 (doze) medicamentos potenciais para o tratamento da RCU. De acordo com a discussão no Plenário, concluiu-se que, ao comparar os 04 (quatro) medicamentos biológicos para tratamento da RCU, o infliximabe apresentou as melhores evidências e não apresenta o maior custo. O vedolizumabe, que possui maior custo em relação aos demais biológicos, apresenta resultados de eficácia favoráveis apenas quando comparado ao adalimumabe, e não foi diferente do placebo para eventos adversos leves e para infecções, com melhor perfil de segurança por possuir ação local. Considerando a atual redução do preço do vedolizumabe proposto pela empresa, avaliou-se como factível uma nova redução para se igualar ao preço do infliximabe. Concluiu-se que deve ser incorporado o infliximabe, por meio de demanda

interna, por apresentar melhores evidências; e o vedolizumabe, mediante redução de preço para se igualar ao preço do infliximabe. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS dos medicamentos infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, mediante redução do preço do vedolizumabe.

Eculizumabe para o tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa)

Título do tema: Apreciação inicial do eculizumabe para o tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica.

Tecnologia: eculizumabe (Soliris®).

Indicação: Tratamento de pacientes com Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa).

Solicitação: incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentador por: Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES)

Técnico do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) iniciou a apresentação do tema ao Plenário detalhando aspectos clínicos da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa). Trata-se de uma desordem rara e grave do sistema microvascular, caracterizada pelo desenvolvimento simultâneo de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia e doença renal aguda. Foram apresentados também os aspectos epidemiológicos e de diagnóstico da doença, esse último sendo realizado por exclusão após a varredura de diferentes exames. Quanto às abordagens terapêuticas existem a terapia de suporte, que inclui a terapia renal substitutiva, o transplante renal e a terapia plasmática; e o tratamento com eculizumabe. A busca por evidências da literatura foi norteada pela pergunta estruturada “O uso do eculizumabe é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo em pacientes com SHUa?”. Os desfechos avaliados foram os hematológicos, renais e de melhora da microangiopatia trombótica (MAT). Os principais benefícios da tecnologia avaliada foram relacionados à frequência de resposta completa à MAT, superior a 60%

(sessenta por cento) na maioria dos estudos incluídos. Quanto aos dados de segurança, cabe destacar que houve relatos de reações adversas graves e frequentes com o uso de eculizumabe. A avaliação global das evidências realizadas pelo técnico do CCATES apontou que os dados de eficácia e segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa disponíveis na literatura são incipientes. Não foram conduzidos ensaios clínicos randomizados para avaliação da eficácia, sendo disponíveis apenas ensaios de fase II e coortes retrospectivas, com tamanho amostral pequeno, sem comparador e de baixa qualidade metodológica. Para a Análise de Impacto Orçamentário (AIO) foram considerados 03 (três) cenários, um no qual todos os pacientes com SHUa utilizarão o eculizumabe e os outros com diferentes distribuições de mercado. Estimou-se que o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação do eculizumabe para SHUa poderia variar entre, aproximadamente, R\$728.000.000,00 (setecentos e vinte e oito milhões de reais) para tratar 364 (trezentos e sessenta e quatro) pacientes adultos, até, aproximadamente, R\$3.200.000.000,00 bilhões (três bilhões e duzentos milhões de reais) para tratar 599 (quinhentos e noventa e nove) pacientes adultos; e, de R\$570.000.000,00 (quinhentos e setenta milhões de reais) para tratar 546 (quinhentos e quarenta e seis pacientes) pediátricos até R\$ 2.500.000.000,00 (dois bilhões e quinhentos milhões de reais) para tratar 899 (oitocentos e noventa e nove) pacientes pediátricos. A avaliação econômica do eculizumabe em comparação com a terapia de suporte convencional resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de, aproximadamente, R\$ 7.900.000,00 (sete milhões e novecentos mil reais). Encerrada a apresentação, os membros do Plenário ponderaram que existem incertezas sobre a eficácia e efetividade do eculizumabe, ao mesmo tempo em que o seu uso foi associado a uma alta frequência de reações adversas graves. O diagnóstico da SHUa é incerto e um dos principais exames necessários ao diagnóstico diferencial da doença não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do eculizumabe para o tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Colangite Biliar Primária

Solicitação: elaboração.

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

Origem da demanda: incorporação do ácido ursodesoxicólico para pacientes com diagnóstico de Colangite Biliar Primária no âmbito do SUS Portaria SCTIE/MS nº 47, de 16 de outubro de 2018.

Apreciação inicial do PCDT: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS)

Consulta Pública (CP) nº 30/2019, disponibilizada no período de 28 de maio a 17 de junho de 2019.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 30/2019 por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) Foram recebidas no total 21 (vinte e uma) contribuições, sendo 19 (dezenove) advindas pelo formulário de experiência ou opinião e 02 (duas) pelo formulário técnico-científico. Foram recebidas contribuições com elogios ao protocolo clínico, relacionadas ao diagnóstico, ao tratamento da colangite biliar primária e também contribuições relacionadas à prurido. Não houve alterações de redação no texto.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Colangite Biliar Primária.

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada pré-cirúrgica no tratamento de coledocolitíase

Tecnologia: Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE).

Indicação: Avaliação diagnóstica e tratamento das doenças que acometem as vias ou canais biliares intra e extra-hepáticos (colédoco) e o canal pancreático principal (duto de Wirsung).

Solicitação: incorporação do procedimento para finalidades terapêuticas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Demandante: Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre – Gerência de Regulação de Serviços de Saúde (GRSS).

Recomendação preliminar da Conitec: incorporação da CPRE pré-cirúrgica no tratamento de coledocolitíase, sem colecistectomia prévia, como uma opção à exploração laparoscópica do colédoco (ELC).

Consulta Pública (CP) nº 32/2019, disponibilizada no período de 05 de junho a 24 de junho de 2019.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 32/2019 por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

Foram recebidas no total 32 (trinta e duas) contribuições, sendo 31 (trinta e uma) advindas pelo formulário de experiência ou opinião e 01 (uma) pelo formulário técnico-científico. Todas as contribuições foram concordantes com a recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Devido à contribuição técnico-científica, que abordou questões de evidência científica e avaliação econômica, uma nova análise de custo-efetividade e impacto orçamentário foram realizadas, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental negativa de - R\$1.885,78 (mil oitocentos e oitenta e cinco reais e setenta e oito centavos) e R\$46.794.683,00 (quarenta e seis milhões setecentos e noventa e quatro mil seiscentos e oitenta e três reais) de impacto orçamentário em 05 (cinco) anos. As demais contribuições de experiência e opinião reforçaram o que já havia sido relatado no relatório. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, ao SUS, da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada pré-cirúrgica no tratamento de coledocolitíase sem colecistectomia prévia.

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia positivo em crianças e adolescentes

Solicitação: Atualização da DDT

Demandante: SCTIE

Origem da demanda: Atualização do documento

Representante do Grupo Colaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) apresentou o tema. Como a tecnologia dasatinibe estava no documento recomendando sua utilização em crianças e adolescentes, foi sugerido pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) que fosse elaborada uma nota técnica para

ampliação de uso nesse público. Em razão do dasatinibe ser ofertado no Sistema Único de Saúde (SUS) somente para uso em adultos com Leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo. **Recomendação:** Os membros do Plenário presentes deliberaram que o tema retorne à Subcomissão Técnica de PCDT para ajustes e posteriormente sejam apresentadas informações adicionais para ampliação de uso do dasatinibe.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em crianças e adolescentes

Informa-se que a apresentação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em crianças e adolescentes não foi realizada na 79ª (septuagésima nona) reunião, justificada pela necessidade de elaboração de Nota Técnica de ampliação de uso do medicamento dasatinibe para menores de 18 anos. Desta forma, o tema foi suspenso e será pautado posteriormente.

Informe: medicamento mesilato de rasaglina 1mg para o tratamento da Doença de Parkinson

Tecnologia: mesilato de rasaglina (Azilect®).

Indicação: terapia adjuvante à levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras.

Solicitação: informe sobre compra de medicamento.

Demandante: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

Apreciação inicial do tema apresentador por: Coordenador do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

Apresentou o histórico de incorporação do mesilato de rasaglina (Azilect®), cuja apreciação inicial foi realizada na 53ª (quincuagésima terceira) Reunião da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em 09 de março de 2017, e, após as apreciações da consulta pública foi deliberada a incorporação do medicamento com a publicação da Portaria SCTIE/MS nº 27, de 02 de agosto de 2017, tornado pública a decisão de incorporação no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O coordenador relatou que em 13 de dezembro de 2018 na 10ª (décima) Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), houve a pactuação da responsabilidade de financiamento do mesilato de rasaglina, que foi

alocado no Grupo 1A do elenco de medicamentos do CEAF. Após a pactuação, em 20 de dezembro de 2018, foi realizada a abertura do processo de aquisição inexigibilidade de 2.473.200 (dois milhões e quatrocentos e setenta e três mil e duzentos) comprimidos de mesilato de rasaglina 1mg. No entanto, a única empresa fabricante do medicamento, Teva Farmacêutica Ltda, manifestou impossibilidade de fornecer o insumo ao Ministério da Saúde (MS), alegando questões técnicas de produção na embalagem do medicamento. Após a publicação da pauta da 79ª (septuagésima nona) Reunião da Conitec, a Teva Farmacêutica Ltda enviou outra proposta comercial para compra do medicamento, com custo unitário de R\$3,77 (três reais e setenta e sete centavos), sendo R\$0,06 (seis centavos) acima do preço proposto para incorporação de R\$3,71 (três reais e setenta e um centavos), totalizando um valor de compra de R\$9.323.964,00 (nove milhões e trezentos e vinte e três mil e novecentos e sessenta e quatro reais). O coordenador pontuou que o objetivo da apresentação foi informar o Plenário sobre o processo de compra do medicamento, visto que a empresa encaminhou nova proposta após o fechamento da pauta da reunião e ainda haverá negociação de preço acerca da aquisição do medicamento. **Recomendação:** Os membros presentes no Plenário entenderam os fatos apresentados pelo Coordenador do CEAF. Desta forma o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) dará continuidade às negociações para aquisição do mesilato de rasaglina 1mg para o tratamento da doença de Parkinson junto à empresa demandante.