

Ata da 81ª Reunião da Conitec

Membros do Plenário

Presentes: SE, CFM, ANS, CONASEMS, SCTIE, SAES, SVS, CONASS, CNS, SGTES.

Ausentes: SESAI, SAPS, ANVISA.

Assinaturas das atas da 79ª e da 80ª Reunião da Conitec

Os membros presentes aprovaram as atas da 79ª e da 80ª reunião e procederam à assinatura.

Emicizumabe para o tratamento da profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A com inibidores do fator VIII

Tecnologia: Emicizumabe (Hemcibra®).

Indicação: Profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A com inibidores do fator VIII.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

Inicialmente, foi apresentada a proposta por representante da empresa fabricante, sendo exteriorizados dados de eficácia na redução de sangramento e perfil de segurança da tecnologia. Na análise de custo-efetividade, os comparadores foram *by-pass* em profilaxia e *by-pass* sob demanda. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) mostrou que a tecnologia avaliada foi dominante perante seus comparadores, pois apresentou maior eficácia e menor custo. Na análise de impacto orçamentário, considerou-se como população elegível pacientes com falhas à terapia de indução de imunotolerância e aqueles que não eram elegíveis a este tratamento, mostrando-se uma redução nos custos de R\$ 208.000.000,00 (duzentos e oito milhões de reais) em 05 (cinco) anos. Após a apresentação da empresa, o Coordenador de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde questionou a população elegível informada nas análises, tendo o fabricante explicado que se tratava de uma população com necessidades não atendidas atualmente pelo SUS. Posteriormente, o técnico do DGITIS apresentou a avaliação crítica do dossiê do fabricante. Foi apresentada, além da análise crítica, parecer técnico-científico realizado pelo DGITIS. As evidências

clínicas de redução de sangramento, hemorragias e sangramentos espontâneos mostraram superioridade do emicizumabe. O medicamento também mostrou uma melhora na qualidade de vida dos pacientes avaliados de acordo com escalas específicas da doença. Foi discutido o comparador utilizado nos ensaios clínicos, pontuando que poderiam ter sido utilizado como comparador o tratamento de profilaxia. Informou-se que o comparador *by-pass* é aceitável na avaliação econômica considerando a população elegível. O Coordenador de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde pontuou que os estudos não tiveram análise de longo prazo, o que considera uma limitação nas evidências, pois a hemofilia é uma doença crônica. Foi discutida a incerteza quanto à estimativa da população de entrada anual do impacto orçamentário. Outro ponto discutido foi que, apesar de o estudo possuir falhas metodológicas, essa população não tem atualmente alternativa terapêutica. Ponderou-se que, apesar de as crianças representarem a maioria dessa população, os estudos em crianças ainda estão em andamento. Discutiu-se também, se a recomendação seria para adultos e crianças. O Coordenador de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde apontou que há uma hemovigilância muito efetiva em hemofílicos. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do emicizumabe para tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de indução de imunotolerância ou não elegíveis à imunotolerância.

Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+).

Tecnologia: Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH).

Indicação: Diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+).

Solicitação: Incorporação (ampliação de uso).

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

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 e 06 de junho de 2019, recomendou a incorporação dos testes diagnósticos ISH e RT-PCR (qualitativo e quantitativo), para o diagnóstico e o monitoramento das leucemias Ph+ (LMC e LLA

Ph+) em adultos e em crianças/adolescentes. A matéria foi disponibilizada para consulta pública. **Apresentação das contribuições à CP nº 38/2019:** Feita por colaborador técnico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). O técnico iniciou a apresentação com a contextualização da demanda e relembrou a recomendação preliminar, ocorrida na 78ª Reunião, realizada no dia 06/06/2019, pela incorporação dos testes diagnósticos ISH e RT-PCR (qualitativo e quantitativo), para o diagnóstico e o monitoramento das leucemias Ph+ (LMC e LLA Ph+) em adultos e em crianças/adolescentes. Representante da SAES ressaltou que se trata de ampliação de uso, já que os exames em pauta já existem na Tabela do SUS para outras situações e com valores definidos. Em seguida, foram apresentadas as características das 641 (seiscentas e quarenta e uma) contribuições recebidas, das quais 400 (quatrocentas) foram de experiência e opinião e 241 (duzentos e quarenta e uma) técnico científicas. Do total de contribuições, 99% dos participantes concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Após a apresentação das contribuições recebidas, houve dúvida do Plenário com relação ao número de exames necessários no decorrer do ano. Diante disso, o técnico explicou que a quantidade de testes variam de 1 (uma) a 4 (quatro) vezes ao ano, pois dependerá da resposta terapêutica do uso dos inibidores de tirosina quinase. No geral, são 4 exames no 1º ano e, depois, 1 exame/ano. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, ao SUS, dos testes de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 464/2019.

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

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

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

Origem da demanda: Incorporação da alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVa; síndrome de Morquio A) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), mediante publicação do PCDT.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da CONITEC presentes na 79ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à elaboração do PCDT.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 42/2019: Feita por Especialista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). A CP, disponibilizada no período de 26/07/2019 e 26/08/2019, obteve 641 (seissentos e quarenta e uma) contribuições, sendo 98% realizadas por pessoas físicas e 2% por pessoas jurídicas (empresas e instituições). Do total, 79% avaliaram que o PCDT estava ruim ou muito ruim. As contribuições foram divididas pelo grupo elaborador em três temas: (i) as evidências sobre os benefícios do transplante em relação à terapia de reposição enzimática (TRE) não são consistentes na literatura. O grupo elaborador citou que uma nota técnica foi elaborada informando que não foram encontrados ensaios clínicos comparando a eficácia e a segurança do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) com a TRE, deste modo, sugere que os pacientes inicialmente elegíveis para realização de transplante sejam encaminhados para centros de referência para avaliação quanto à elegibilidade para realização de TCTH. Essa recomendação será incluída no PCDT para Mucopolissacaridose IVa (MPS IV A); (ii) melhora da qualidade de vida com TRE para todos os pacientes; e (iii) revisão dos critérios de inclusão e exclusão: TRE para todos os diagnosticados, independente das complicações. O grupo elaborador lembrou que a incorporação do medicamento alfaelosulfase para pacientes com MPS IVA foi realizada mediante condicionantes inseridas nos critérios de inclusão do Protocolo: *“Poderão fazer uso de alfaelosulfase todos os indivíduos com diagnóstico de MPS IVA realizado de acordo com o item três deste PCDT: a) que tenham idade entre zero e quatro anos de idade (ou seja, idade inferior a cinco anos completos) ou b) que tenham idade igual ou superior a cinco anos, sejam ambulantes e capazes de percorrer pelo menos quarenta metros no teste da caminhada de seis minutos”*. O grupo elaborador argumentou que a definição dos critérios de inclusão foi baseada nas evidências disponíveis, ressaltando que o medicamento foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em abril de 2014 e que ainda não há dados robustos de segurança e eficácia em outros grupos de pacientes, a exemplo dos cadeirantes. Por isso, mantém o posicionamento dos critérios de inclusão sugeridos. Representante da SCTIE/MS informou que foram recebidos vários questionamentos da sociedade sobre a idade dos pacientes incluídos (inferior a cinco anos) e sobre a exclusão dos cadeirantes com cinco anos ou mais que afirmam que podem ter outros benefícios, além da caminhada, com o uso do medicamento, como: a melhora da função pulmonar, a estabilização do quadro clínico, entre outros. Representante do

Conselho Nacional de Saúde (CNS) sugeriu que seja feito compartilhamento de risco para esses casos. Representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) argumentou que o compartilhamento de risco só seria útil para os novos casos, a preocupação permanece para aqueles que recebem terapia atualmente por judicialização e após o protocolo deixarão de receber. Representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) sugeriu estipular os critérios de suspensão de tratamento. O grupo elaborador lembrou que os critérios foram descritos na apresentação inicial do PCDT; que pacientes cadeirantes não foram incluídos nos estudos clínicos e que o teste de caminhada de seis minutos (*6-min walk test*: 6MWT) não é o único critério de inclusão e exclusão. Representante do CNS retomou que a definição de claros critérios de inclusão e interrupção auxilia no processo de suspensão do fornecimento do medicamento para os pacientes que recebem o fármaco por via judicial. Representante da SCTIE/MS apontou os critérios incluídos pelo PCDT de MPS IV do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no qual devem ser atendidos quatro dos cinco critérios para que o paciente continue a ter acesso ao tratamento: (i) melhora do teste de caminhada (6MWT) ou teste de deambulação em pelo menos 10% em relação à linha de base ou estabilização após platô com melhora de 10%; (ii) melhora na função pulmonar medida pela capacidade vital forçada (CVF) ou pelo volume expiratório forçado (VEF-1), medidos com espirometria padrão de 5% acima da linha de base no primeiro ano ou estabilização após o primeiro ano; (iii) estabilização por questionários de qualidade de vida validados; (iv) redução de 20% em relação à linha de base do teste enzimático de sulfato de queratano (*urine keratan sulfate* - uKS); e (v) diminuição da fração de ejeção de 10% em relação à linha de base, medida pelo ecocardiograma. Isto posto, sugeriu adequação dos critérios do Protocolo. Representante do CFM sugeriu a inclusão da seguinte redação nos critérios de interrupção: *“todos os pacientes deverão ser avaliados periodicamente (anualmente ou semestralmente, a depender do critério clínico) e deverão cumprir quatro dos cinco parâmetros estabelecidos pelo NICE para continuar recebendo o medicamento”*. Solicitou, ainda, que o grupo elaborador tenha cautela na redação do texto, para que o Protocolo seja inclusivo e ponderou que a avaliação seja pautada novamente na próxima reunião da Conitec. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram que sejam apresentadas informações adicionais sobre os critérios de inclusão e interrupção do protocolo para que o tema retorne ao Plenário posteriormente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Mucopolissacaridose VI (Síndrome de Morquio-Lamy)

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

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

Origem da demanda: Incorporação da galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de nacetilgalactosamina 4-sulfa) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), mediante PCDT.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da Conitec, presentes na 79ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à elaboração do PCDT.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 41/2019: Feita por especialista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). A CP, disponibilizada no período de 26/07/2019 a 26/08/2019, obteve 602 (seiscentas e duas) contribuições, sendo 98% delas realizadas por pessoas físicas e 2% por pessoas jurídicas (empresas e instituições). Do total, 75% avaliaram que o PCDT estava ruim ou muito ruim. As contribuições foram divididas pelo grupo elaborador em 2 (dois) temas: (i) as evidências sobre os benefícios do transplante em relação à terapia de reposição enzimática (TRE) não são consistentes na literatura. O grupo elaborador citou que uma Nota técnica foi elaborada informando que não foram encontrados ensaios clínicos comparando a eficácia e a segurança do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) comparado à TRE, por isso, sugere que os pacientes inicialmente elegíveis para a realização de transplante fossem encaminhados para centros de referência para avaliação quanto à elegibilidade para realização de TCTH. Essa recomendação será incluída no PCDT de MPS VI; e (ii) revisão dos critérios de inclusão e exclusão: TRE para todos os diagnosticados, independente das complicações. O grupo elaborador atualizou a busca de evidências e encontrou uma revisão sistemática (Gome *et al.*, 2019) importante publicada após o período da CP que incluiu estudos observacionais com benefícios na qualidade de vida, função pulmonar, capacidade funcional (teste de caminhada) e redução de glicosaminoglicanos (GAGs). Ainda que com nível de evidência baixo ou muito baixo, o estudo foi decisivo para sugestão de revisão dos critérios de inclusão propostos no PCDT e consequente ampliação do uso da galsulfase para crianças e adultos com MPS tipo VI que deambulavam com auxílio, cadeirantes e restritos ao leito. Após apresentação das contribuições pelo grupo elaborador e discussão entre os membros, representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) sugeriu que no item “6. Tempo de tratamento – critérios de interrupção”, sub-

item “a) Pacientes que não apresentarem melhora após 6 meses de tratamento em alguma das seguintes manifestações clínicas que comprovadamente respondem ao tratamento com TRE” seja incluída a avaliação da função cardiorespiratória, com um parâmetro em níveis percentuais, em relação ao nível basal. Considerando a evidência, ainda que fraca, de benefício na função pulmonar, os membros do Plenário foram favoráveis à ampliação do uso da galsulfase para a TRE de longo prazo em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI, independente das complicações. Discutida a proposição e concordando com o acréscimo sugerido, o consenso foi pela aprovação e publicação do PCDT. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Mucopolissacaridose VI (Síndrome de Morquio-Lamy). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 465/2019.

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

Tecnologia: Secuquinumabe 150mg (Cosentyx®).

Indicação: Tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos na primeira etapa da terapia biológica.

Solicitação: Ampliação de uso.

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) recomendou inicialmente a não incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) do secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 43/2019: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). A CP foi disponibilizada no período de 31 de julho a 19 de agosto de 2019. O técnico do DGITIS inicialmente resgatou os estudos clínicos de segurança e eficácia incluídos na análise de evidências comparando secuquinumabe com ustequinumabe e apresentou as estimativas dos custos anuais de tratamento por paciente referente ao adalimumabe, de R\$ 12.410,84 (doze mil e quatrocentos e dez reais e oitenta e quatro centavos), secuquinumabe R\$ 16.328,00 (dezesesseis mil e trezentos e vinte e oito reais) e ustequinumabe R\$ 16.449,10 (dezesesseis mil e quatrocentos e quarenta e nove

reais e dez centavos). O técnico relatou que foram recebidas 606 (seiscentos e seis) contribuições, sendo 16 (dezesesseis) em formulário técnico-científico e 590 (quinhentos e noventa) em formulário de experiência e opinião. Das contribuições técnico-científicas, 09 (nove) foram excluídas por estarem duplicadas ou em branco, ficando 7 (sete) contribuições, sendo uma do próprio demandante. Nela, a Novartis argumentou que, pelos critérios adotados pela Conitec, se o secuquinumabe não poderia estar na mesma etapa de terapia biológica do adalimumabe, tampouco poderia continuar na mesma linha do ustequinumabe, uma vez que a análise da evidência científica demonstrou superioridade em eficácia e menor custo anual de tratamento em comparação ao ustequinumabe. Por outro lado, o técnico relatou que o secuquinumabe não demonstrou superioridade em comparação com adalimumabe, ao passo que apresenta custo anual de tratamento superior e o demandante não submeteu novas evidências nesse sentido. Em uma contribuição da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), esta argumentou que as atuais diretrizes clínicas da Sociedade sobre psoríase recomendam a utilização de biológicos sem determinação de preferência entre eles. Defendeu também que a escolha deve ficar a critério médico e que na primeira etapa biológica deveriam estar disponíveis opções terapêuticas com maior chance de resposta, pois os pacientes que falham a um primeiro biológico perdem resposta a um segundo biológico. Com relação às contribuições de experiência ou opinião, 590 (quinhentas e noventa) foram recebidas, das quais 238 (duzentas e trinta e oito) foram excluídas por estarem em branco ou duplicadas, ficando 352 (trezentas e cinquenta e duas) para a análise. A maioria das contribuições (71%) foram encaminhada por associação de pacientes, 22% por profissionais de saúde e sociedades médicas e 7% por interessados no tema. Foram apresentadas evidências adicionais durante a consulta pública, as quais não foram consideradas pois estavam fora do escopo da pergunta estruturada e dos critérios de exclusão inicialmente estabelecido. O técnico do DGITIS apresentou ao Plenário evidências recentes (estudos observacionais de comparação direta entre as terapias e tempo de seguimento maior que 52 semanas) realizados na Eslovênia, Dinamarca e Japão que demonstram que o secuquinumabe apresenta maior persistência no tratamento. O Plenário sugeriu ao grupo elaborador que solicite a abertura de um processo de reavaliação do ustequinumabe como segunda linha de tratamento para psoríase no SUS, considerando as atuais evidências disponíveis que demonstram menor eficácia e maior custo anual de tratamento frente ao secuquinumabe. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, ao SUS, do secuquinumabe como primeira

etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 466/2019.

Aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético

Tecnologia: Aflibercepte (Eylia®).

Indicação: Tratamento de indivíduos com edema macular diabético.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Bayer S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 78ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de junho de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da aflibercepte para tratamento de pacientes com EMD. Considerou-se que há benefícios da tecnologia no tratamento do EMD, porém o preço proposto para incorporação, agregado ao alto custo de tratamento e elevado impacto orçamentário, embasaram a recomendação desfavorável.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 37/2019: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Na CP nº37/2019, disponibilizada no período de 29 de junho a 18 de julho de 2019, foram recebidas 114 contribuições de cunho técnico-científicas e 2259 contribuições de experiência e opinião durante o período de consulta pública, sendo a grande maioria contrárias à recomendação da CONITEC. Os principais argumentos citados em favor da incorporação foram acerca da eficácia e efetividade do medicamento, melhora na qualidade de vida, economia de recursos indiretos, falta de alternativa terapêutica, o possível benefício a milhares de pacientes e a importância em retardar ou evitar a cegueira. Foi levantado pelo Plenário que em aproximadamente metade dos pacientes apenas um olho é afetado pela doença, o que reflete o tratamento com o medicamento, ou seja, injeção intravítrea por olho. Foi discutido, também, o fracionamento do medicamento por dose. Os membros da Conitec começaram o debate sobre as contribuições dadas à CP nº 37, comentando sobre os novos documentos protocolados pela Bayer acerca do teto de gastos com o medicamento Aflibercepte. Os tetos foram apresentados por ano: (i) no primeiro ano cerca de 50 (cinquenta milhões), o que representam 45,5 mil ampolas; (ii) no segundo ano 60 (sessenta milhões), o que representam 54,5 mil ampolas; (iii) no terceiro ano cerca de 72 (setenta e dois milhões), o que representam 65,5 mil ampolas. A partir deste volume mínimo de gastos, a Bayer propôs uma bonificação de 20% do volume adquirido. O Plenário questionou as taxas de difusão da tecnologia e ponderou que não se saberia se chegaria nesses volumes de compra estipulados

pela Bayer. A redução de preço do aflibercepte também foi questionada: cerca de R\$ 59,52 (cinquenta e nove reais e cinquenta e dois centavos) do preço do medicamento inicialmente proposto, ou seja, de R\$ 1.159,52 (um mil e cento e cinquenta e nove reais e cinquenta e dois centavos) foi para R\$ 1.100 (um mil e cem reais). Foi informado que o tempo de patente do medicamento vai até setembro de 2028. Representante do CONASS ponderou que os pacientes com EMD estão sem tratamento no SUS e que já houve recomendação favorável da Conitec acerca de tecnologias para outras doenças com impacto orçamentário maior e para um número menor de pacientes. Representante do CFM sugeriu que a recomendação de incorporação fosse condicionada à negociação de preço. O Departamento de Logística em Saúde (DLOG) informou que adicionar essa informação no registro de deliberação de forma genérica não contribui para a negociação de preço, assim ela deve ser mais específica. O DLOG afirmou que, no primeiro ano, a compra é sempre mais complicada, pois não existe um balizador. A Comissão destacou que talvez a reunião da Conitec não seja o âmbito mais apropriado para debater negociação de preços. Por fim, o Plenário da Conitec considerou que existe evidência científica de eficácia do medicamento, que cobre uma lacuna de tratamento de uma doença grave e incapacitante e assim decidiu mudar sua recomendação preliminar, e resolveu recomendar a incorporação do aflibercepte com condicionantes. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do aflibercepte para o tratamento de pacientes com Edema Macular Diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração de protocolo clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 467/2019.

Vedolizumabe para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave

Tecnologia: Vedolizumabe (Entyvio®).

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave na fase ativa que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 79ª Reunião, realizada nos dias 03 e 04/07/2019, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela incorporação ao SUS do vedolizumabe para RCU

moderada a grave, desde que os custos do tratamento com este biológico sejam iguais ou inferiores ao tratamento anual com infliximabe, que gira em torno de R\$27.098,88 (vinte e sete mil e noventa e oito reais e oitenta e oito centavos) no primeiro ano.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 45/2019: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Inicialmente, técnico do DGITIS relatou que foram recebidas 252 (duzentos e cinquenta e duas) contribuições durante a consulta pública, disponibilizada no período de 31 de julho a 19 de agosto de 2019, sendo 212 (dezentos e doze) de experiência e opinião e 40 (quarenta) técnico-científicas. Entre as contribuições de experiência e opinião, 88% dos participantes concordaram totalmente e 11% concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Os principais argumentos trazidos pelos participantes para a inclusão do vedolizumabe para (RCU) ao SUS são a eficácia e a segurança do medicamento, bem como a necessidade de se ter mais opções para o tratamento da doença. Das contribuições que concordam parcialmente com a recomendação, argumentou-se que o vedolizumabe poderia ser indicado aos pacientes com falha de tratamento aos anti-TNF e que outros medicamentos da mesma classe, como o infliximabe e o adalimumabe, também deveriam ser incorporados ao SUS para tratamento da RCU. Já com relação às contribuições técnico-científicas, foi relatado que 83% dos participantes concordaram totalmente, 10% concordaram parcialmente, 2% discordaram parcialmente e 5% discordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec. Dos que concordaram totalmente, o técnico do DGITIS destacou que as contribuições relataram que a eficácia do tratamento é comprovada em estudos ou por experiência com a medicação e que há a necessidade de incorporação de outros biológicos para mais opções de tratamento e ampliação do acesso aos que já fazem uso dos medicamento por via judicial. O Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB) apresentou contribuição discordando parcialmente da recomendação preliminar da Conitec, argumentando que os biológicos e tofacitinibe proporcionam rapidez na indução de resposta clínica e manutenção da remissão da doença, sendo recomendados pelas diretrizes de tratamento nacionais e internacionais. Apenas uma contribuição discordou totalmente, porém não apresentou argumentos. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do vedolizumabe para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, limitado ao custo anual de tratamento do infliximabe e conforme

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 468/2019.

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

Tecnologia: Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe.

Indicação: Tratamento da colite ou retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: os membros do Plenário, presentes na 79ª Reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04/07/2019, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, ao SUS, do vedolizumabe e infliximabe para RCU moderada a grave.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 44/2019: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Técnico do DGITIS iniciou a apresentação trazendo os resultados da consulta pública disponibilizada no período de 31 de julho a 19 de agosto de 2019. Relatou que foram recebidas 1525 (mil quinhentas e vinte e cinco) contribuições, sendo 1404 (mil quatrocentas e quatro) classificadas como experiência e opinião e 121 (cento e vinte e uma) como técnico-científicas. Em relação às participações de experiência e opinião, 40% concordaram totalmente, 41% concordaram parcialmente, 8% discordaram parcialmente e 11% discordaram totalmente da recomendação preliminar da Conitec. Foram relatados pontos positivos do medicamento adalimumabe, como a possibilidade de aplicação pelo próprio paciente, melhora em relação ao uso no dia a dia, redução de dores e remissão da colite. Como pontos negativos foram relatados tontura na primeira aplicação da dose de ataque, infecção muito raramente, náuseas, tonturas, imunossupressão, alto custo e reativação da tuberculose. Com relação aos pontos positivos do infliximabe, foram destacados: (i) a remissão clínica e endoscópica; (ii) diminuição das evacuações com muco e sangue, das dores; (iii) o controle da inflamação; (iv) e maior qualidade de vida. Em relação aos pontos negativos, foram observados que para o infliximabe é necessária a administração em centro de infusão, aumento do risco de infecções, perda de resposta, dentre outros. Já para o vedolizumabe, os pontos positivos apresentados durante a consulta pública foram a regressão dos

sintomas da doença, melhora da qualidade de vida, redução da diarreia, redução de dores e eliminação de corticoides. Por outro lado, os pontos negativos do mesmo medicamento relatados foram dores no corpo, dor lombar, sinusite e fraqueza, além de dores articulares, anemia, manchas na pele e relatos de perda do efeito após certo tempo de uso. Como principais contribuições dos que concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec foram destacados o acesso a medicamentos de alto custo, eficácia dos biológicos, necessidade de mais opções de tratamento, esperança de melhoria da doença com a possibilidade de poderem contar com medicamentos mais eficazes, dentre outros. As ideias centrais das contribuições de experiência e opinião foram no sentido de que todos os biológicos deveriam estar disponíveis no SUS para tratamento da RCU, incluindo o adalimumabe devido à eficácia, fácil aplicação e uso pediátrico. Com relação ao uso pediátrico do adalimumabe, o técnico do DGITIS ponderou que atualmente não há aprovação em bula do medicamento para o uso nessa população. Com relação às contribuições técnico-científicas, a maioria foi submetida por profissionais da saúde, sendo que metade concordou parcialmente com a Conitec, apresentando a necessidade de inclusão de um biológico de administração subcutânea pois os centros de infusão não estão disponíveis no interior do país. Foram enviados, também, estudos adicionais, porém eles não foram incluídos na análise de evidências pois não atenderam aos critérios de inclusão e ao escopo da pergunta estruturada. A Abbvie farmacêutica, fabricante do medicamento adalimumabe, submeteu sua contribuição alegando diferenças de eficácia dos estudos clínicos randomizados (ERC), estudos de vida real e indicando que esse biológico seria o de maior tempo de seguimento dos pacientes em estudo. Além disso, apresentou uma análise de custo por resposta entre os biológicos disponíveis na fase de indução e de manutenção. A Janssen-Cilag Farmacêutica, fabricante dos medicamentos infliximabe e golimumabe, enviou contribuição pontuando que o relatório de recomendação técnico não contemplou a população pediátrica e informando que o infliximabe seria o único biológico indicado em bula para tratamento dessa população. O técnico do DGITIS ponderou que atualmente não existem ECR avaliando a eficácia do infliximabe na população pediátrica e sim estudos de caso relatados por pacientes indicando a eficácia do medicamento. Por fim, foi colocado que apesar do medicamento adalimumabe apresentar menor custo de tratamento, demonstrou menor eficácia na análise realizada. O Plenário discutiu que as contribuições com pedidos de incorporação do adalimumabe devem estar relacionadas à administração subcutânea desse medicamento em comparação à administração endovenosa de infliximabe e vedolizumabe. Por fim, ponderou que o especialista médico consultado indicou que alguns pacientes preferem ir

ao médico para receber o medicamento a administrá-lo em casa. **Recomendação:** Os membros do Plenário deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, ao SUS, do infliximabe e do vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitado ao custo do tratamento do infliximabe e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 469/2019.

Informações adicionais da Alfa- α -glucosidase para Doença de Pompe – Nova proposta da empresa pós Consulta Pública

Tecnologia: Alfa- α -glucosidase.

Indicação: Doença de Pompe.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec): A Comissão, na 76ª Reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04/04/2019, considerando o alto custo da terapia e o elevado impacto orçamentário, deliberou que o tema fosse submetido à consulta pública (CP) com recomendação inicial favorável à incorporação da alfa- α -glucosidase para a forma precoce da doença, devido aos ganhos nos desfechos de tempo para início de ventilação mecânica e sobrevida.

Apresentação das informações adicionais sobre o tema avaliado: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). O técnico do DGITIS iniciou a apresentação lembrando que durante a exposição das contribuições da consulta pública ao Plenário, na 80ª Reunião, realizada nos dias 08 e 09 de agosto de 2019, houve a informação de que a empresa submeteria proposta de incorporação do medicamento para o tratamento da forma tardia da doença de Pompe (DP), incluindo uma proposta comercial, o que motivou a apresentação de informações adicionais sobre o tema. A proposta da empresa se baseou em três itens principais: fornecer o tratamento para todos os pacientes com DP precoce menores que 5 (cinco) anos de idade; definir o número máximo anual de pacientes (teto) que receberão a tecnologia e que, se ultrapassado, a empresa se propõe a fornecer o tratamento dos pacientes excedentes da data de entrada até o final de cada ano sem ônus ao Ministério da Saúde e; a proposta de coletar evidências sobre o uso do medicamento em condições reais. Detalhou-se

cada ponto da proposta a qual também se baseou no relatório preliminar da Conitec sobre o tema. A empresa recalculou os cenários contidos no relatório preliminar, considerando novos valores, o que resultou em impactos orçamentários menores que os estimados inicialmente pela Conitec. Além disso, informou-se na proposta que atualmente existem 115 (cento e quinze) pacientes em tratamento para DP no Brasil, dado que não estava disponível para o DGITIS quando da elaboração do relatório inicial, e propôs revisão dos valores do medicamento a cada 05 (cinco) anos. Após a apresentação, o Plenário discutiu que a proposta não deixa claro como se dará a transferência da responsabilidade pela coleta dos dados de uso do medicamento. Foi lembrado que esse medicamento já foi comprado pelo Ministério da Saúde (MS) para atender às demandas judiciais de 48 (quarenta e oito) pacientes. Por fim, houve consenso que há evidências clínicas que justificam o tipo de tratativa. Contudo, os membros do Plenário concordaram que a proposta não deverá avançar nesse momento, necessitando de novas negociações e aprimoramento que poderão ser feitos em nova avaliação do medicamento para a forma tardia da doença.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, ao SUS, da alfa-*glucosidase* para a forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 470/2019.

Orlistate para a redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Tecnologia: Orlistate.

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentado por: Representante técnico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Foi apresentada inicialmente uma contextualização da demanda, que está relacionada à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Obesidade. No escopo do PCDT, elaborado em 2018, definiu-se que a população-alvo seria de adultos e que não seria incluída a cirurgia bariátrica. As perguntas de pesquisa levantadas para o PCDT foram, em geral, relacionadas a hábitos de vida. Em relação a medicamentos, foram selecionados o orlistate e a sibutramina para avaliação. Os relatórios de avaliação desses medicamentos foram elaborados pelo HAOC. Colaborador técnico do HAOC iniciou a apresentação abordando os aspectos clínicos

da doença e a pergunta estruturada utilizada para a busca de evidências e seus resultados. Foram incluídos no relatório 06 (seis) ensaios clínicos randomizados de orlistate *versus* placebo, que avaliaram desfechos de eficácia e segurança em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Também foram incluídas 15 (quinze) revisões sistemáticas. Os resultados de eficácia e segurança dos estudos apresentados consideram o uso do orlistate favorável nos desfechos de redução de peso e de circunferência abdominal. Os eventos adversos mais frequentes associados ao uso do orlistate estão ligados aos distúrbios gastrointestinais. A chance de abandono do tratamento foi maior nos grupos que fizeram uso de orlistate do que no grupo com placebo. Foi apresentada análise de custo-efetividade por meio de árvore de decisão, tendo sido utilizados os preços das tecnologias constantes no Banco de Preços em Saúde. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$8.400 (oito mil e quatrocentos reais) a mais por paciente que atingisse 10% de perda do peso corporal. Existiram algumas limitações importantes na análise que inviabiliza a interpretação dos resultados como: a falta de probabilidade de transição para fazer um modelo mais complexo, no qual foram considerados somente os desfechos de perda de peso acima de 10%, o que pode não representar perda de peso significativa para que um indivíduo deixe de ter sobrepeso ou ser obeso, e não foram considerados os benefícios adicionais que poderiam ocorrer em decorrência da perda de peso. Para o primeiro ano, considerando uma taxa de difusão da tecnologia entre 30% a 50%, o impacto orçamentário variou entre R\$ 38.000.000.000,00 (trinta e oito bilhões de reais) e R\$ 67.000.000.000,00 (sessenta e sete bilhões de reais). Existem limitações quanto à estimativa da população que dificultaram a interpretação dos resultados da análise de impacto orçamentário. O Plenário discutiu sobre os eventos adversos do uso do orlistate, considerados subestimados nos estudos em relação aos dados reais. Discutiu-se ainda, quanto à dificuldade de entendimento para quais pacientes o orlistate será mais benéfico no decorrer do tratamento. O Plenário esclareceu que os resultados deveriam estar mais claros no relatório de recomendação, abordando que nos estudos apresentados o orlistate agrega ao tratamento a alimentação saudável e a prática de atividades físicas, o que dificulta ponderar qual é o real efeito do medicamento. **Recomendação:** O tema será reavaliado na próxima reunião da Conitec em conjunto com a demanda de incorporação da sibutramina pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) e com a participação da área técnica do Ministério da Saúde.

Sibutramina na perda de peso em indivíduos com obesidade.

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentador por: Colaborador técnico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Foram avaliadas a eficácia e a segurança da sibutramina na perda de peso em indivíduos adultos com obesidade (índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30). As buscas por evidências foram realizadas nas bases PUBMED e EMBASE e foram incluídos 14 (quatorze) estudos. As evidências mostraram resultado favorável à sibutramina, porém a avaliação global da evidência foi baixa devido a aspectos como elevada heterogeneidade e viés de publicação. Foi realizada análise de custo-efetividade por meio de árvore de decisão na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com horizonte temporal de 12 (doze) meses, incluindo apenas os custos dos medicamentos. As estratégias comparadas foram sibutramina associada ao tratamento convencional *versus* tratamento convencional. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 3.130,00 (três mil cento e trinta reais) para que um paciente alcançasse a redução de 10% de peso corpóreo. A análise de impacto orçamentário utilizou dados do Vigitel para identificar a população com obesidade. Foram realizados cenários a partir da utilização das diferentes doses de sibutramina (10mg e 15mg). Em todos os cenários avaliados o impacto foi superior a R\$ 20.000.000.000,00 (vinte bilhões de reais) após 05 (cinco) anos de incorporação. Após a apresentação técnica foi ressaltado por um dos membros do Plenário que não há evidências de que a sibutramina é superior ao tratamento conservador e além disso está associada a desfechos ruins relacionados à segurança, de forma que os benefícios não superam os riscos. Outro membro do comitê argumentou que há evidências favoráveis à sibutramina para o desfecho estudado, porém são de baixa qualidade. Em seguida, outro membro apontou que há um ganho isolado se for utilizado em uso dentro de um programa de controle de perda de peso. Se não forem seguidos critérios de segurança e critérios de uso associado a hábitos saudáveis de vida, a sibutramina pode causar graves problemas aos pacientes. Observou-se que no protocolo de obesidade será necessário ampliar a visão para estratégias de prevenção e controle da doença. O protocolo deveria focar em programas voltados para a saúde do paciente, como por exemplo aqueles voltados para os primeiros 1.000 (mil) dias de vida do indivíduo. É necessário ainda avaliar que a população com obesidade, para o cálculo de impacto orçamentário, não está correta, pois há pacientes obesos não desejam mudar sua condição ou que preferem utilizar estratégias não medicamentosas para a perda de peso. O colaborador do HAOC ressaltou que no PCDT há diversas perguntas gerais sobre hábitos de vida, sendo apenas duas delas

relacionadas a medicamentos. Ressaltou-se a necessidade de se refazer o impacto orçamentário apresentado no relatório, aproximando-o mais da realidade, modificando a população. Foi apresentado um levantamento de estudos observacionais por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), de forma a complementar as informações. Foi destacado que a sibutramina ocasionou a perda de peso no início do tratamento, porém a observação por períodos superiores de tempo entre 02 (dois) e 03 (três) anos demonstrou que houve novamente o ganho de peso. Foi apontada também a desistência dos pacientes em utilizarem a sibutramina por longos períodos de tempo de tratamento. De acordo com esses dados, a sibutramina de 15mg foi a mais utilizada. Discutiu-se que talvez um grupo específico de pacientes poderia se beneficiar do tratamento com a sibutramina, embora não seja possível identificar quais seriam esses pacientes nesse momento e que talvez seja necessário estratificar melhor os dados para avaliar subgrupos de pacientes com obesidade. **Recomendação:** O tema será reavaliado na próxima reunião da Conitec devido à demanda da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) e com a participação da área técnica do Ministério da Saúde.

Adoção do método de citologia em meio líquido como método preferencial para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras.

Tecnologia: Método de citologia em meio líquido (Liqui-Prep®).

Indicação: Método de citologia em meio líquido como método preferencial para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Capricorn Technologies do Brasil Ltda.

Apreciação inicial do tema apresentado por: Colaborador do Hospital Moinhos de Vento (HMV) e Representante da empresa Capricorn. Representante da empresa iniciou a apresentação explanando sobre a importância de métodos de prevenção do câncer de colo uterino, especialmente o método de citologia em meio líquido e as vantagens em relação ao método atualmente utilizado para o rastreamento de câncer de colo de útero e suas lesões precursoras, bem como os aspectos da doença, prevalência, rastreamento, a importância da precocidade da detecção e as desvantagens da citologia convencional. Foram levantadas questões sobre o menor custo da intervenção quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente.

Atualmente, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), há cinco produtos com registro para citologia em meio líquido. Os membros do Plenário questionaram a empresa em relação à técnica de coleta, qualidade da lâmina, leitura destas, possíveis vantagens e desvantagens da coleta em meio líquido e operacionalização. Representante do HVM apresentou a avaliação crítica do dossiê submetido pela empresa, com os principais pontos: cenário clínico e aspectos da tecnologia, evidência científica, análise de custo-minimização e impacto orçamentário. A análise de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados pelo demandante foram de R\$ 2,78 (dois reais e setenta e oito centavos) e R\$ 52.700.000,00 (cinquenta e dois milhões e setecentos mil reais) em 05 (cinco) anos, respectivamente. Também foram apontadas e consideradas significativas algumas limitações metodológicas das avaliações econômicas: variável “taxa de exames insatisfatório” para a coleta convencional foi considerada superestimada; falta de análise de sensibilidade nas avaliações econômicas; e, fonte de dados pouco claras. Após a apresentação, o Plenário discutiu sobre questões posteriores à triagem e ao diagnóstico, pontos como o tempo de retorno do exame e dificuldade de encaminhamento do paciente com a doença para seguimento. Sobre a tecnologia em si, foram apontadas que a sensibilidade, a acurácia e a especificidade entre as duas tecnologias (citologia convencional e citologia em meio líquido) são semelhantes, porém a citologia em meio líquido tem custo maior, o que não justificaria a recomendação da incorporação. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do método de citologia em meio líquido como método preferencial para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras.

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN em uso do eculizumabe.

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentado por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Técnico do DGITIS informou que o uso do medicamento eculizumabe, incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em dezembro de 2018 para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), pode aumentar em 1.000 (mil) a 2.000 (duas mil) vezes o risco de doença meningocócica. O fabricante do fármaco

recomenda que os pacientes recebam a vacina meningocócica contra os sorotipos A, C, Y, W e B até duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. Foi realizada uma busca sistematizada na literatura por estudos que avaliaram a eficácia e a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe. Foram selecionados 09 (nove) estudos, todos relatos de caso. Os resultados indicam que existem casos de doença meningocócica, mesmo em pacientes que receberam a vacina, por sorogrupos não agrupáveis ou por sorogrupos diferentes daqueles da vacina recebida. Há efeitos indesejáveis como piora no quadro clínico e infecção pós-vacinal e aumento dos sintomas de HPN. A análise de impacto orçamentário (IO) foi realizada considerando dois cenários, de implementação total (vacinação de 100% do público elegível) e de implementação parcial com aumento gradual. Para a vacina ACWY o IO pode chegar a R\$ 581.000,00 (quinhentos e oitenta e um mil reais) ao final de 05 (cinco) anos e para a vacina do sorogrupo B em torno de R\$ 2.000.000,00 (dois milhões de reais). Os membros do Plenário discutiram sobre as limitações da análise do IO, em pressupor que todos os pacientes com HPN irão receber a vacina, uma vez que, alguns destes pacientes já estão utilizando o eculizumabe, e que já foram vacinados, portanto o IO apresentado pode estar superestimado. Outra limitação apontada foi a ausência de comparação com a profilaxia com medicamento. É importante que esta profilaxia não se restrinja apenas a vacinação, pois como mencionado na apresentação ela não é suficiente. Ponderou-se que os estudos devem ser avaliados com cuidado, observando-se os sorotipos mais prevalentes em cada país estudado, o que afeta os resultados de eficácia e eficiência das vacinas. Existe um contexto maior em torno do risco de doença meningocócica do que simplesmente a imunização, como questões familiares, presença de crianças na residência, comunicantes e outros fatores que devem ser levados em consideração para a linha de cuidado. De acordo com a área técnica do Ministério da Saúde (MS), do Programa Nacional de Imunização (PNI), hoje, no Brasil, 53% dos sorotipos mais prevalentes são da cepa C e 27% da cepa B, 16% da Y e W. Representantes do PNI também informaram que a vacina com ACWY está sendo comprada para adolescentes entre 11 (onze) e 14 (quatorze) anos no calendário vacinal de rotina devido a dificuldades de aquisição da vacina meningocócica C. Outros aspectos apontados pelo Plenário foram em relação a opção de se fazer a quimiprofilaxia, no entanto, como o tratamento é longo e por tempo indeterminado, este fator é agravado. Também foi discutido sobre o efeito de memória mais prolongado da vacina de tipo B que tem se apresentado mais recentemente e ainda se discute se ela realmente apresentará efeito populacional para o caso de sua adoção ampla.

Outro aspecto suscitado é que vacinar apenas um subgrupo faz com que outros subgrupos acabem emergindo e no Brasil já estão surgindo os casos advindos do sorogrupo B em duas regiões. Levantou-se a possibilidade de fazer *swab* para identificar os pacientes que têm colonização meningocócica antes de se iniciar a vacinação. Levando-se em consideração os diversos cenários epidemiológicos, a elaboração do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas e a indicação em bula do eculizumabe para a vacinação prévia ao início da terapia com este medicamento, recomendou-se inicialmente a incorporação da vacina para as cepas A,C,W e Y, ponderando-se, também, as dificuldades de logística e de aquisição da vacina meningocócica B para um número pequeno de pacientes e o acesso destes pacientes nos CRIE. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com HPN em uso do eculizumabe e desfavorável à vacina adsorvida meningocócica B (recombinante).

Ampliação de uso da citometria de fluxo para o diagnóstico de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna HPN

Solicitação: Ampliação de uso.

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

Apreciação inicial do tema apresentado por: Colaborador do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES). O colaborador do CCATES informou que no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), que está em elaboração, estão contemplados os indivíduos maiores de 14 (quatorze) anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo (CF). O paciente elegível ao tratamento com eculizumabe deverá apresentar HPN na sua forma hemolítica e comprovação de alta atividade da doença. O colaborador informou que foi realizada uma busca simples por artigos que avaliassem a utilização da CF nestes pacientes e que esta é recomendada para diagnóstico de HPN pelas principais organizações de interesse (*International Clinical Cytometry Society - ICCS, European Society for Clinical Cell Analysis - ESCCA, International PNH Interest Group - IPIG*) mundiais. Foi apresentada a análise de impacto orçamentário (IO) realizada, que estima um total R\$5.800.000,00 (cinco milhões e oitocentos mil reais) gastos ao final de 05 (cinco) anos com a realização de CF para diagnóstico de HPN e acompanhamento de pacientes

com alta atividade. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação ao SUS da citometria de fluxo para o diagnóstico de pacientes com HPN.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de pacientes com HPN

Solicitação: Incorporação.

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

Apreciação inicial do tema apresentado por: Representante do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG). A colaboradora do CCATES informou que foi realizada uma busca na literatura por estudos que avaliaram o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que evoluem para síndrome de falência medular, trombose recorrente e hemólise não controlada. Os estudos identificados apontaram que não ocorreu evento trombótico nem rejeição ao transplante. Em um estudo com 08 (oito) pacientes, todos foram curados da doença. Foi apresentada a análise do impacto orçamentário (IO) realizada, que considerou uma série histórica com a mediana de 03 (três) pacientes por ano. O custo cumulativo em 05 (cinco) anos poderá chegar a R\$ 2.000.000,00 (dois milhões de reais). A técnica concluiu que o TCTH tem um alto potencial curativo para os pacientes com HPN e que este procedimento deve ser considerado nos casos com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de síndrome de falência medular com citopenias graves, sem indicação para o tratamento com eculizumabe. Após apresentação, os membros do Plenário discutiram que a alternativa é viável e está condicionada no protocolo de HPN, portanto é adequada a ampliação do CID (Código Internacional de Doenças), apesar de haver poucas as evidências. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna, com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de síndrome de falência medular com citopenias graves.

Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Solicitação: Elaboração.

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

Origem da demanda: Incorporação do eculizumabe para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) – Portaria SCTIE/MS nº 77/2018.

Apreciação inicial do PCDT: Representante do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG).

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 34/2019: Feita por representante do CCATES. A CP, disponibilizada no período de 13 de junho a 02 de julho de 2019, recebeu 309 (trezentas e nove) contribuições, sendo 239 (duzentas e trinta e nove) de pessoa física e 70 (setenta) de pessoa jurídica. Foram recebidas contribuições relacionadas aos critérios de elegibilidade, diagnóstico, tratamento, critérios de interrupção do tratamento entre outras. Em sua maioria não houve alterações na redação no texto. Quanto aos critérios de elegibilidade, foi solicitada alteração dos critérios de inclusão para os pacientes que já fazem uso do medicamento eculizumabe e o texto do PCDT foi alterado incluindo estes pacientes em casos especiais. Foi solicitado que a administração do eculizumabe não seja realizada apenas em centros de referência estabelecidos pelo Ministério da Saúde. O membro do Conselho Federal de Medicina (CFM) apontou que o documento deveria especificar o profissional de saúde que faria a administração, colocando profissional médico com experiência. Após discussão, foi sugerido pelo Plenário apontar no texto que a administração do eculizumabe deverá ser realizada em centros de referência, por médico especialista com experiência. Quanto ao tratamento, foi solicitado que a antibioticoprofilaxia durante o tratamento com eculizumabe seja definida pelo médico assistente. O representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) apontou a importância de definir e especificar o antibiótico e a dose e reforçou a questão em relação à dificuldade de manter o uso do mesmo antibiótico por tanto tempo. Foi ressaltada a importância de se disponibilizar mais de um antibiótico, tendo como objetivo aumentar as opções de tratamento. Sugeriu-se que o antibiótico a ser usado preferencialmente seja a fenoximetilpenicilina potássica, sendo acrescentadas outras opções. Foi apontado que o texto deverá ressaltar que o uso da vacina não substitui a profilaxia com o antibiótico e que a SVS auxiliará na elaboração do texto sobre o uso do antibiótico a ser incluído no PCDT. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por

unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 482/2019.

Eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa)

Tecnologia: Eculizumabe (Soliris®).

Indicação: Síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa).

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar da Conitec: Em sua 79ª Reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04/07/2019, a Conitec deliberou que o tema fosse encaminhado para consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação ao SUS de eculizumabe para o tratamento de pacientes com SHUa.

Apresentação das contribuições à Consulta Pública (CP) nº 40/2019: Feita por colaborador técnico do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG).

A CP, disponibilizada no período de 24 de julho a 12 de agosto de 2019, recebeu 1.256 (mil duzentas e cinquenta e seis) contribuições, sendo 278 (duzentas e setenta e oito) técnico-científicas e 978 (novecentas e setenta e oito) como experiência e opinião. Em relação às técnicas-científicas, 268 (duzentas e sessenta e oito) alegaram discordância da recomendação preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), sendo 210 (duzentas e dez) consideradas para análise. As ideias centrais das contribuições técnicas foram o impacto social e econômico da doença e benefícios do medicamento; experiências positivas com o medicamento e existência de dados de descontinuação que embasariam a sugestão de que se identificasse um subgrupo para o qual o medicamento fosse mais efetivo e pudesse ser utilizado, diminuindo o valor do impacto orçamentário; a gravidade e alto custo das consequências da doença quando não tratada, incluindo tratamento de suporte. A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) considerou os modelos utilizados nas análises econômicas inadequados para a avaliação de doenças raras e também que os custos considerados para o transplante renal e plasmaférese foram subestimados. O Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica do Rio de Janeiro (SOPERJ) se manifestou a favor da incorporação e o Serviço de nefrologia do Hospital de Bom Sucesso alegou ter tratado 12 (doze) pacientes com bons resultados. No mesmo sentido se pronunciaram as Sociedade Mato-Grossense de Pediatria, a Sociedade Catarinense de Pediatria e

o Hospital Evangélico Mackenzie. Foram identificados 03 (três) estudos que não haviam sido incluídos no relatório inicial pois teriam sido publicados após a data final da busca realizada para a elaboração do relatório inicial. Desses, considerou-se para avaliação o do grupo de Menne e colaboradores (2019), um estudo observacional prospectivo, com duração de 05(cinco) anos, incluindo 93 (noventa e três) pacientes em que se avaliam os desfechos MAT, taxa de filtração glomerular estimada (TGF_e) e eventos adversos graves. Durante o tempo de seguimento, 55% dos indivíduos permaneceram em tratamento, enquanto 45% descontinuaram e 50% reiniciaram. Observou-se uma melhora na TGF_e que permaneceu estável por 5 (cinco) anos, maior necessidade de diálise entre os que descontinuaram e casos de infecções importantes entre os participantes. Entre as contribuições de experiência e opinião, a maioria foi discordante. Comentou-se, no Plenário, que o número de pessoas que contribuiu parece incompatível com a epidemiologia da doença e que valeria pensar em um mecanismo de checagem para avaliar se o número de contribuições corresponderia de fato ao número de participantes, ou seja, uma metodologia de verificação. Comentou-se que, independentemente disso, vieram contribuições de vários hospitais. O Plenário apontou que esperava contribuições relacionadas ao diagnóstico, apontado como uma dificuldade importante na avaliação inicial, mas que não houve contribuições com essa temática. Outro aspecto sobre o qual houve dúvida se relaciona aos motivos causadores da descontinuidade do tratamento observada nos estudos de acompanhamento, associada aos efeitos adversos ou outras questões. Restaram dúvidas sobre quais os critérios deveriam ser utilizados na decisão sobre a descontinuação do medicamento e quais seriam os melhores esquemas terapêuticos (redução de doses e interrupções programadas do tratamento), incluindo a possibilidade de manutenção do uso apenas nos casos mais graves, na vigência de eventos adversos. Comentou-se sobre um estudo em andamento na Holanda em que se avaliam esses aspectos. O Plenário entendeu que as evidências adicionais trazidas na CP não foram suficientes para alterar a recomendação inicial. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, ao SUS, do eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítico urêmica atípica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 472/2019.