

Ata da 33ª Reunião da CONITEC

4 e 5 de março de 2015

4 de março de 2015

Assinatura da ata da 32ª Reunião da CONITEC. A ata foi assinada pelos membros do plenário da CONITEC presentes à reunião.

Apresentação sobre Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP). O tema foi apresentado por gestor do DECIIS/SCTIE, que esclareceu como foi o processo de consolidação do marco regulatório mediante as publicações de portarias desde 2012, com destaque ao novo marco regulatório (portaria GM/MS nº 2.531, de 12/11/2014) que aperfeiçou a política das PDPs dando transparência a requisitos, critérios e demais normativas. A política das PDP tem como objetivo fortalecer os laboratórios públicos no desenvolvimento e produção de tecnologias relevantes para o SUS, bem como internalizar essas tecnologias no país. Visa ainda promover a sustentabilidade do SUS por meio da ampliação da capacidade produtiva industrial local de produtos e novos medicamentos, além de racionalizar o poder de compra do Estado brasileiro e ampliar o acesso da população aos medicamentos. Anualmente, é definida a lista de produtos estratégicos para o SUS, segundo critérios pré-definidos. Com a definição dos produtos estratégicos, são recebidas as propostas das empresas que se habilitam a essas parcerias. As propostas devem estar em conformidade com as diretrizes, requisitos e cronogramas previstos no marco regulatório e, para a escolha das instituições, os projetos são submetidos às instâncias de avaliação, cuja composição depende de qual produto estratégico será avaliado. Pode ser aprovada mais de uma proposta de PDP relativa ao mesmo produto estratégico, justamente porque nesta fase precoce de desenvolvimento do produto ainda não há garantia de que a parceria terá sucesso. Existem hoje 98 parcerias em execução envolvendo 69 parceiros (19 públicos e 50 privados). Parte das compras públicas, cerca de 25%, atualmente, já são de produtos advindos de PDP.

Apreciação inicial do Kit de aplicação do cloridrato de Hidroxicobalamina 5 g (Cyanokit®) para o tratamento de pacientes com intoxicação por cianeto – demanda da Coordenação Geral de

Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos – CGAFME/DAF/SCTIE/MS. O tema foi encaminhado à CONITEC após discussão conjunta da CGAFME/DAF/SCTIE/MS com a Coordenação Geral da Força Nacional do SUS – CGFNS/DAHU/SAS/MS e Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos – Abracit. A parte das evidências foi elaborada e apresentada por técnico do DGITS, que esclareceu aspectos epidemiológicos, demonstrando as condições de exposição aguda e crônica, além das manifestações clínicas e tratamento preconizado para a intoxicação por inalação de fumaça. Enfatizou que o cianeto é um asfixiante químico, que provoca inibição da enzima citocromo oxidase, paralizando a fonte de energia da célula viva e levando a sequelas graves e mortes. Trata-se de uma intoxicação relativamente rara, porém de alta letalidade, comumente associada à inalação maciça de fumaça em incêndios em que houve combustão maciça de plásticos e derivados. É imprescindível que o atendimento ao doente seja rápido, ainda em nível pré-hospitalar, com tempo ideal de administração da hidroxocobalamina na primeira hora da exposição ao cianeto. Os medicamentos disponíveis para o tratamento são: hidroxocobalamina; nitrito de amila, nitrito de sódio, tiossulfato de sódio; 4-dimetilaminofenol e edetato de dicobalto. Não há registro na ANVISA para nenhum deles, que são de uso *off label*. Em relação ao Cyanokit®, nome comercial da hidroxocobalamina, cinco gramas por apresentação, foram apresentadas posologia e contraindicações e informado que não há relatos de eventos adversos graves. Dados os conflitos éticos que permeiam o tema, não existem estudos clínicos comparativos com placebo. Também não foram encontrados estudos comparativos com as demais intervenções citadas. As evidências de eficácia, recuperadas após buscas infrutíferas por revisões sistemáticas, são provenientes de estudos observacionais descritivos, que foram classificadas como de qualidade muito baixa após avaliação pelo GRADE e assim não permitem estimar de forma precisa a real magnitude do benefício. Em relação às evidências de segurança, os estudos disponíveis possuem qualidade moderada e demonstram um risco muito baixo do uso da hidroxocobalamina em intoxicações por cianeto. O impacto orçamentário estimado foi de R\$ 2.941.884,00, tendo sido proposto um quantitativo dito suficiente para 3 anos de uso nas Unidades do SAMU (Unidades de Suporte Avançado_ USA), hospitais de referência e para estoques estratégicos das Secretarias Estaduais de Saúde e Ministério da Saúde. Os membros do plenário tiveram dúvidas em relação ao quantitativo proposto e, conseqüentemente, ao impacto orçamentário. Também foram



exploradas as evidências de baixa qualidade metodológica e as barreiras logísticas para a efetiva implementação da aplicação do medicamento dentro de período em que poderia trazer benefício (até uma hora após a exposição). Sugeriu-se mais esclarecimentos sobre o tema, incluindo dados epidemiológicos do Brasil, exemplos do tratamento dessa intoxicação em outros estados brasileiros e outros países e um plano detalhado de implementação. O coordenador da Força Nacional, área técnica responsável pelo enfrentamento dessas intoxicações, observou a importância da elaboração desse plano de trabalho para depois ressubmeter o assunto ao Plenário. Recomendação: Os membros da CONITEC presentes recomendaram que seja discutida a linha de cuidado das intoxicações exógenas, incluindo o envenenamento por cianeto, na rede de urgência e emergência do SUS.

5 de março de 2015

Apreciação inicial do Cateter de balão farmacológico para o tratamento de pacientes com reestenose coronariana intra-stent por demanda da Advocacia Geral da União_Procuradoria Seccional da União em Uberlândia. O tema foi apresentado por técnico do DGITS, que esclareceu que a reestenose intra-stent ocorre por hiperplasia mio-intimal excessiva, que reobstrui a luz do vaso coronariano. Os tratamentos existentes no SUS para essa doença consistem na angioplastia através de cateter balão comum, intervenção cirúrgica para revascularização e implantes de *stent* convencional e *stent* farmacológico, este último incorporado recentemente. A doença arterial coronariana (DAC) representa a principal causa de óbito no mundo, estando entre as doenças de maior impacto clínico e financeiro. A doença está relacionada à obstrução da luz da artéria coronária por uma placa aterosclerótica, fazendo com que o fluxo sanguíneo se torne insuficiente para uma determinada região do miocárdio, que pode acarretar sofrimento e morte celular com perda da força ejetora do coração. O cateter balão farmacológico, além da função mecânica de desobstruir a artéria comprometida pela placa aterosclerótica, ainda tem a capacidade de liberar por contato com as paredes da artéria, um fármaco, o paclitaxel visando reduzir a proliferação da camada interna da artéria-alvo que poderia em tese reduzir o risco de reestenose. O paclitaxel é um quimioterápico, que inibe o processo da multiplicação celular. Assim, o cateter balão deve ser posicionado, com auxílio de fluoroscopia, no local da estenose e, então, insuflado para dilatar a



artéria. A expansão do balão estabelece o contato de sua superfície revestida com o fármaco com a área do vaso a ser tratada. Após o procedimento não ficou claro se se seguiria a implantação de um stent convencional ou farmacológico. A estimativa de impacto orçamentário no SUS também foi apresentada, partindo do pressuposto de que as evidências científicas foram obtidas nos estudos que compararam o cateter balão farmacológico e seu principal comparador, o *stent* farmacológico. Baseado nos dados da população elegível para o tratamento, o custo total incremental estimado para os próximos 5 anos é de R\$ 200 milhões quando comparado ao stent farmacológico e R\$ 414 milhões quando comparado ao cateter balão convencional.

Recomendação: Os membros da CONITEC presentes, mediante as dúvidas suscitadas em relação a relevância do uso dessa tecnologia nas unidades cardiológicas brasileiras e às limitações das evidências disponíveis, decidiram solicitar o convite a especialista na área visando obter mais esclarecimentos sobre o tema. A matéria será novamente apresentada.

Apresentação do novo sistema para gerenciamento de proposta de incorporação_ e-GITS. O tema foi apresentado por técnico do DGITS/SCTIE, que discorreu sobre a gestão eletrônica de processos de incorporação de tecnologias no SUS. O novo sistema foi concebido para: acompanhamento e gestão de todo fluxo do processo de avaliação para a eventual incorporação de tecnologias de saúde no SUS; para o rastreamento de todas as etapas dos processos de avaliação de tecnologias de saúde, desde o protocolo no MS até a efetiva incorporação no SUS, e para otimizar as atividades da área. Já está disponibilizado para os demandantes o registro *on-line* para submissões de propostas de incorporação de tecnologias em saúde. Gradativamente, outras funções serão disponibilizadas.

Apreciação inicial do pegvisomanto para o tratamento da acromegalia por demanda dos Laboratórios Pfizer LTDA. O tema foi apresentado por um técnico do DGITS, que esclareceu que a demanda já foi discutida para a mesma indicação em 2012 e não foi recomendada em decorrência da limitação dos dados, que não demonstraram efetividade e segurança em longo prazo e, principalmente, por conta da relação de custo-efetividade desfavorável. A acromegalia é uma doença sistêmica crônica, caracterizada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) responsável pelos efeitos somáticos e metabólicos observados na doença e pelos sintomas e sinais



causados diretamente pelo crescimento da massa tumoral intracerebral. Em 2013, o Ministério da Saúde disponibilizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Acromegalia, no qual incluiu os medicamentos análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida) e agonistas da dopamina, além do procedimento cirúrgico e radiológico. O pegvisomanto não foi incluído no PCDT devido às mesmas limitações detectadas nos estudos que subsidiaram a recomendação da CONITEC em 2012. O pegvisomanto mimetiza os hormônios de crescimento humano (GH), ligando-se seletivamente aos seus receptores na superfície das células somáticas, competindo com o hormônio de crescimento endógeno e assim reduzindo sua atividade e os efeitos somáticos da doença acromegálica. A proposta atual do demandante comparou o tratamento da acromegalia em monoterapia ao tratamento já existente no SUS (octreotida ou lanreotida associada ou não com cabergolina). Foi realizada nova busca por evidências que não resultou em novos estudos. A análise dos estudos encontrados sobre a eficácia e segurança constatou limitações devido às incertezas dos benefícios na redução de comorbidades cardiovasculares, mortalidade e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, em alguns estudos evidenciou-se que o uso do medicamento poderia causar o aumento do tamanho tumoral. O estudo econômico apresentado pelo demandante demonstrou limitações importantes relacionadas ao levantamento da população elegível para receber o medicamento, que não estava em alinhamento com o tratamento preconizado no protocolo da doença. Isso porque se estimou que a população alvo do tratamento estaria recebendo doses excessivas de octreotida, que superam o máximo preconizado de 40 mg de octreotida a cada 28 dias. Ainda, o modelo utilizou o comparador inadequado, pois não considerou a possibilidade de associação dos análogos da somatostatina com cabergolina). No quesito: impacto orçamentário, pelo cálculo estimado pelo demandante, no horizonte de 5 anos, seriam gastos aproximadamente 45 milhões.

Recomendação: Devido à fragilidade do estudo econômico, do impacto orçamentário e da ausência de novas evidências que pudessem modificar a recomendação exarada em 2012, os membros da CONITEC presentes, por unanimidade, deliberaram por não recomendar a incorporação do pegvisomanto para o tratamento da acromegalia no SUS. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.



Apreciação inicial da Enoxaparina sódica (heparina de baixo peso molecular) para prevenção de tromboembolismo venoso durante a gestação ou puerpério em pacientes com trombofilia por demanda pela área técnica da Saúde da Mulher/SAS/MS. O tema foi apresentado por técnico do DGTIS/SCTIE, que esclareceu que o tromboembolismo venoso (TEV) é a formação de um trombo ou coágulo de sangue no interior do sistema venoso, sendo os tipos principais: a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. Em mulheres, o risco de desenvolver TEV é cinco vezes maior durante a gravidez e pós-parto. A trombopprofilaxia tem o objetivo de prevenir a TEV e inclui medidas não-farmacológicas e farmacológicas. As não-farmacológicas incluem a hidratação adequada, mobilização precoce com meias de compressão graduada após a cirurgia ou o parto e compressão pneumática. As medidas farmacológicas disponíveis são: ácido acetil-salicílico (AAS); heparinas não fracionadas (HNF), como a heparina sódica; heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, e a warfarina. Essa última, no entanto, não é indicada em gestantes e puérperas por seu potencial de teratogenicidade. No SUS, estão disponíveis AAS 100mg (inibidor da agregação plaquetária) e heparina sódica solução injetável de 5.000UI/0,25ml. Foi realizada uma busca na literatura para verificar se as evidências científicas disponíveis demonstram que a enoxaparina sódica (HBPM) é superior em eficácia, segurança e custo-efetividade em pacientes grávidas ou puérperas com trombofilia quando comparada às heparinas não fracionadas. Após análise, os estudos disponíveis demonstraram que a enoxaparina não possui diferença significativa em eficácia com relação à heparina sódica. Foram levantadas como possíveis vantagens do uso das heparinas fracionadas em relação às heparinas não fracionadas, o menor risco de sangramento; e de trombocitopenia. Ainda por terem meia vida mais longa e farmacocinética mais estável e previsível, as heparinas fracionadas são administradas apenas 1x/dia em ambiente domiciliar sem a necessidade de monitoramento frequente. Apresentadas as evidências de eficácia e segurança, o plenário observou que haveria a necessidade de estudo econômico que ponderasse esses benefícios comparados aos custos incrementais advindos da incorporação dessa nova tecnologia. **Recomendação:** Os membros da CONITEC presentes recomendaram solicitar estudos de avaliação econômica das Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) para prevenção de tromboembolismo venoso durante a gestação ou puerpério de pacientes com trombofilia.



Apreciação inicial do cetuximabe para tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço recidivado e/ou metastático por demanda da Merck Serono S.A. e Bionovis S.A. A matéria foi apresentada por técnico do DGITS, que descreveu a doença e regiões mais acometidas. O câncer de cabeça e pescoço abrange tumores que afetam as superfícies de mucosa da boca, nariz e pescoço, podendo também envolver os lábios e a língua. Estima-se a incidência de 500.000 casos por ano no mundo, sendo no Brasil 30.000 casos por ano. É mais comum em homens, tem como importantes fatores etiológicos o tabagismo e o etilismo e representam 15% da mortalidade por câncer no país. Nas diretrizes do câncer de cabeça e pescoço publicadas pelo MS em 2014, recomenda-se a ressecção cirúrgica quando possível e quimioterapia paliativa com metotrexato, cisplatina, fluorouracila, bleomicina, paclitaxel e docetaxel. Em relação ao medicamento em análise: o cetuximabe. Foi informado que pertence ao grupo dos anticorpos monoclonais e que a sua ação está relacionada à ligação ao receptor do fator de crescimento epidérmico, um antígeno presente na superfície de certas células tumorais. Sua administração pode implicar em diversos efeitos adversos a serem considerados, como dermatites e alterações visíveis na cor da pele. Esse fato também justifica o comprometimento do cegamento nos estudos encontrados, ou seja, o viés na não ocultação na randomização. Para a avaliação da qualidade dos estudos, foi utilizada a classificação GRADE, constatando-se que os estudos existentes possuem diversas limitações, entre elas: dúvidas se realmente foi utilizada nos estudos a população-alvo desta proposta de incorporação, imprecisão no intervalo de confiança e inconsistência de dados. Ainda assim os resultados obtidos originados de um único ensaio clínico, apresentaram benefícios limítrofes e magnitude discutível, que o plenário julgou de elevada incerteza para embasar uma incorporação no SUS. **Recomendação:** Os membros da CONITEC presentes, por unanimidade, deliberaram por recomendar a não incorporação do cetuximabe no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço recidivado e/ou metastático. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

Apreciação da proposta de incorporação da sapropterina no tratamento da hiperfenilalaninemia com deficiência de BH4 por demanda do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. A matéria foi apresentada por técnico do DGITS, que informou já ter havido apresentação das evidências em análise de 2012, que recomendou por sua não incorporação. No entanto houve equívoco na busca realizada evidenciada muito tempo depois por especialistas. Foram retomadas informações sobre



a doença, diagnóstico, tratamento recomendado – dieta com restrição à fenilalanina, 5-hidroxitriptofano, L-dopa, ácido fólico e suplementação com BH4. Após nova busca de estudos científicos, foram encontrados poucos estudos, de baixa qualidade e com reduzido número de casos, uma constante em doenças raras. Ainda não há evidências suficientes que demonstrem os benefícios clínicos do uso da sapropterina em longo prazo, minimizando as complicações da doença. Entretanto, na opinião dos especialistas que foram convidados pela CONITEC o desfecho intermediário avaliado nos estudos (nível de fenilalanina no sangue) possui relação direta com o desfecho clínico de retardo mental e deve ser considerado. **Recomendação:** Os membros da CONITEC recomendaram a revisão do PCDT de Fenilcetonúria, com a possibilidade de incluir como caso especial o tratamento da hiperfenilalaninemia com deficiência de BH4.