

# Ata da 44ª Reunião da CONITEC

06 e 07 de abril de 2016

06 de abril de 2016

**Assinatura da ata da 43ª Reunião da CONITEC.**

**Encaminhamento:** A ata foi assinada pelos membros do plenário da CONITEC presentes à reunião.

**Apreciação inicial da clozapina para o tratamento de psicose relacionada à Doença de Parkinson.**

**Demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS**

**Encaminhamento:** O tema foi apresentado pelo médico neurologista que elaborou o parecer técnico-científico, a pedido do Grupo elaborador do PCDT da Doença de Parkinson. O especialista informou que a psicose é uma condição que acomete um grupo de pacientes com Doença de Parkinson e demonstrou, por inúmeras evidências científicas levantadas, que a clozapina é o medicamento mais apropriado nessa condição, visto que é o único anti-psicótico que não acarreta agravamento dos sintomas motores na doença. Ressaltou a importância de oferecer essa tecnologia para melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos e reduzir custos e sofrimento familiar com hospitalização e institucionalização. Foi apresentada a estimativa de impacto orçamentário da incorporação, que envolve o custo com medicamento e exames laboratoriais para monitoramento. A matéria foi discutida pelo plenário, que considerou que as evidências científicas sugerem que a clozapina é clinicamente eficaz para o tratamento de psicose relacionada à Doença de Parkinson, não agrava os sintomas motores da doença e melhora a qualidade de vida dos pacientes. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

**Informe: exclusão do medicamento iloprostá do tratamento da hipertensão arterial pulmonar, demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS**

**Encaminhamento** O tema será apresentado na reunião posterior.

## Apresentação das sugestões à consulta pública dos temas:

### Diretrizes Metodológicas para elaboração de Diretrizes Clínicas, demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS

**Encaminhamento** Foram recebidas 07 contribuições que avaliaram a diretriz como boa ou muito boa. A maior parte das contribuições já estavam contempladas no texto. Não foram aceitas as sugestões que tratavam sobre o processo de solicitação de uma diretriz ao MS, visto que não é objetivo dessa publicação, que trata exclusivamente sobre o método de elaborar uma diretriz clínica. O plenário recomendou a aprovação das Diretrizes Metodológicas para elaboração de Diretrizes Clínicas.

### Diretriz do Parto Normal

**Encaminhamento** Foram recebidas 396 contribuições, das quais, 90 foram de pacientes, familiares, amigos e cuidadores de pacientes; 233, de profissionais da saúde e 63, de interessados no tema. Três sociedades de profissionais da saúde se manifestaram formalmente e apresentaram contribuições e dois grupos de associação de pacientes também o fizeram. Preliminarmente à reunião do plenário da CONITEC, todas as contribuições foram discutidas em reunião do grupo elaborador com o grupo consultivo. Dessa discussão, surgiram os consensos em torno das alterações pertinentes que poderiam ser feitas, à luz das contribuições da Consulta Pública. Só foram feitas alterações que não infringiam a metodologia de adaptação de Diretrizes Clínicas (ADAPTE) e respeitavam as evidências encontradas. Após a apresentação de todas as alterações que foram feitas ao longo do documento, o Plenário o aprovou com a ressalva de que fosse alterado o título para “Diretrizes Nacionais para Assistência ao Parto Normal” e que fossem incluídos no corpo do documento, nominalmente, todos os representantes de entidades de classe que participaram das reuniões do Grupo Consultivo.

**Omalizumabe para asma grave não controlada.** Foram recebidas 80 contribuições técnico-científicas e 390 contribuições de experiência ou opinião. Exceto por poucas contribuições que deixaram dúvidas sobre o fato de serem ou não concordantes com a recomendação da CONITEC, a grande maioria mostrou clara discordância quanto a não incorporação do omalizumabe no SUS, com alegações de que o medicamento é a única opção para tratamento de pacientes cujos tratamentos anteriores disponíveis falharam. Houve grande crítica sobre a Revisão Sistemática considerada no relatório da CONITEC, cujos estudos considerados para asma grave eram poucos e

não representativos dessa população, e ao fato de que a CONITEC não considerou os estudos observacionais, de vida real, e a opinião de especialistas em sua análise. Por isso, foi realizada nova análise, considerando todos os estudos apresentados pelo demandante: ensaios clínicos randomizados, cegos e abertos, e estudos observacionais. Os ensaios clínicos foram avaliados pela escala de JADAD, de forma a “ranquear” a evidência, facilitando sua visualização. Poucos ensaios clínicos avaliaram o desfecho de hospitalizações (sempre desfechos secundários) e não mostraram diferenças em relação ao placebo ou ao não uso do omalizumabe. Um estudo aberto mostrou uma pequena redução nas hospitalizações, mas o intervalo de confiança chega perto da não diferença (1). Em relação às exacerbações, a maioria dos estudos mostrou redução das exacerbações com o omalizumabe, sendo que os efeitos foram maiores nos estudos abertos do que nos duplo cegos. Quanto aos estudos observacionais, somente um apresentou grupo controle, e o restante foram comparações de antes e depois do uso do omalizumabe. Esses estudos mostraram melhora nos pacientes, mas, devido à ausência de grupo controle, não se pode ter certeza se esses mesmos benefícios seriam observados nos pacientes sem uso de omalizumabe. O estudo observacional com grupo controle não apresentou resultados favoráveis ao omalizumabe. Além disso, ressaltaram-se as possíveis heterogeneidades nas populações dos estudos, em relação às definições de asma grave e de exacerbações. Houve 21 contribuições sobre a avaliação econômica. O relatório da CONITEC havia destacado algumas dúvidas quanto ao modelo utilizado pelo demandante e, durante a consulta pública, a empresa não conseguiu esclarecer esses pontos, como, por exemplo, as probabilidades de transição entre os estados de saúde. O estudo utilizado como fonte dos dados de efetividade apresentou grande perda de pacientes e seus resultados, portanto, não são confiáveis. Dessa forma, os dados de efetividade continuaram apresentando limitações, com efeitos potencialmente superestimados. Houve 14 contribuições relacionadas ao impacto orçamentário. O demandante não apresentou explicações quanto às críticas feitas pela CONITEC em relação ao cálculo do impacto orçamentário. O Plenário discutiu sobre a população elegível ao tratamento com o omalizumabe. Ainda há muitas incertezas e inconsistências nos critérios de seleção dos pacientes, devido à grande heterogeneidade dos estudos e ao fato desses estudos não mostrarem bons resultados para a população mais grave. Por outro lado, as experiências clínicas dos profissionais de saúde que contribuíram na consulta pública mostraram que são justamente os pacientes mais graves que respondem ao medicamento. Pela falta de dados consolidados, pode-se afirmar que o medicamento ainda está em fase experimental no sentido de definição de sua população-alvo. A

própria empresa reconheceu a falta de estudos de alta qualidade metodológica em pacientes com asma grave. O plenário sugeriu convidar especialistas para obtenção de mais esclarecimentos quanto aos critérios de seleção utilizados na escolha dos pacientes para uso do omalizumabe, assim como sobre os resultados de tratamento nesses pacientes, de forma a verificar se há realmente algum subgrupo que se beneficia de seu uso e se haveria viabilidade de se implantar tais exigências como critérios bem definidos de seleção dos pacientes e acompanhamento da resposta ao medicamento, no SUS. Assim, os membros presentes resolveram não deliberar sobre a matéria antes de ouvir especialistas para obter os esclarecimentos cabíveis. O tema será apresentado novamente em reunião do Plenário.

**Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave.** Pelo formulário técnico, foram recebidas 5 contribuições, sendo 4 de profissionais da saúde e uma da empresa Servier, e todas foram discordantes da recomendação inicial de não incorporação. Os argumentos valorizaram o efeito do medicamento na diminuição das internações, principalmente em um contexto de alta demanda por leitos para internação de indivíduos com IC descompensada e pela falta de leitos apropriados para essa condição no SUS. Outros argumentos citados foram de que há redução da mortalidade (redução do risco relativo de 26%), correlação entre o biomarcador NT-proBNP e mortalidade e hospitalização (entretanto, os estudos citados não demonstraram essa correlação) e melhora do estado funcional dos pacientes (melhora na classe funcional da NYHA na experiência do INCOR- HCFMUSP, o qual coordena estudo com a participação de 25 hospitais brasileiros). Pelo formulário de experiência/opinião, foram recebidas 15 contribuições, sendo que todas foram provenientes de profissionais da saúde - médicos que prescrevem ivabradina - e todas foram discordantes da recomendação inicial de não incorporação. Os argumentos se centraram na redução da mortalidade e da hospitalização, no uso em pacientes “falhados” ou intolerantes ao tratamento medicamentoso disponível, na melhora da contratilidade cardíaca e da função ventricular, embora os estudos não tenham demonstrado efeitos na contratilidade cardíaca. Não foi recebido estudo novo e as contribuições valorizaram desfechos secundários, como por exemplo, estado funcional dos pacientes. Embora o principal estudo tenha apresentado boa qualidade, o benefício encontrado foi marginal. Quanto ao estudo realizado no Brasil, os resultados ainda não estão disponíveis, mas foi solicitada sua inclusão no relatório. A Secretaria de Assistência à Saúde (SAS) informou que está em andamento o PCDT de IC. Assim, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação

da ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Foi assinado o Registro de Deliberação n° 182/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

**Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante.** Pelo formulário de experiência/opinião, foram recebidas 15 contribuições (14 de profissionais médicos com experiência de uso do golimumabe e 01 de familiar de paciente). Pelo formulário técnico, foram recebidas 5 contribuições (4 de profissionais médicos e 01 de pessoa jurídica). Todos concordaram com a incorporação, sob o argumento de que representará a inclusão de mais uma tecnologia anti-TNF no SUS, baseada em evidências de boa qualidade. Os relatos de experiências foram positivos e as contribuições técnicas não apresentaram evidências científicas além das já indicadas pelos demandantes. A constatação de eficácia do golimumabe em relação ao placebo é baseada no ensaio clínico GO-RAISE, que manteve os pacientes em uso do golimumabe por mais de 05 anos. Já o estudo Maxwell e col.(2015), meta-análise de comparação indireta, concluiu que o golimumabe não apresenta diferenças significativas em comparação aos demais anti-TNF. O valor sugerido para a incorporação é menor do que o dos anti-TNF já existentes no SUS. Assim, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do golimumabe para o tratamento da espondilite ancilosante. Foi assinado o Registro de Deliberação n°183/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

**Teste de cadeia livre – relação kappa/lambda para diagnóstico de gamopatias monoclonais.** A consulta pública resultou em 21 contribuições, das quais 02 foram excluídas por duplicação. Foi informado que a solicitação por incorporação do teste diagnóstico Cadeia kappa Livre Humana/teste diagnóstico Cadeia Lambda Livre Humana (Freelite®) incluiu como indicações o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, o monitoramento de resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce e avaliação prognóstica de pacientes. No entanto, a evidência apresentada não incluiu todas as indicações solicitadas para a utilização do teste do FLC, mas apenas a indicação para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal. A evidência disponível sobre a acurácia do teste de FLC foi de baixa qualidade e os estudos incluídos apresentaram limitações metodológicas. A avaliação econômica apresentada não trouxe todas as indicações solicitadas para incorporação do teste *Freelite*®. Foi apresentado estudo de custo-efetividade apenas para o

diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal. Como não se consideraram todas as indicações incluídas na pergunta de pesquisa, a análise de impacto orçamentário também não se encontrou de acordo com a solicitação de incorporação. Foram considerados apenas os custos para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais. A população estimada considerada na análise não está justificada e os casos novos de pacientes com suspeita da doença, elegíveis para a realização do teste, não foram considerados ano a ano. As perdas relacionadas ao teste, devido à forma de comercialização do *kit* (100 testes), não foram incluídas no modelo. Dessa forma, a análise apresentou muitas limitações. Foi esclarecido que no SUS há procedimentos para diagnóstico de gamopatias monoclonais, não havendo prejuízo aos pacientes com a recomendação desfavorável à criação de procedimento específico para realização do Teste de Cadeia Leve Livre – relação kappa/lambda. O plenário considerou que as contribuições não trouxeram fatos novos que pudessem modificar a recomendação inicial. **Recomendação:** Assim, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do Teste de Cadeia Leve Livre – relação kappa/lambda para o diagnóstico de Gamopatias Monoclonais. Foi assinado o Registro de Deliberação nº184/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

**Dexrazoxano para prevenção de cardiomiopatias associadas à utilização de antraciclina.** Na consulta pública, foram recebidas 13 contribuições pelo formulário técnico (3 foram excluídas por estarem duplicadas, em branco ou por não se tratar do tema), sendo que todas foram discordantes da recomendação inicial de não incorporação. Quatro delas apresentaram argumento técnico-científico, sendo 2 artigos de Revisão/Opinião, uma revisão sistemática e 4 ensaios clínicos. Todos os ensaios clínicos apresentaram resultado favorável à tecnologia, porém apresentaram os mesmos desfechos intermediários já descritos no relatório, com exceção do estudo de Lipshultz, que avaliou alterações hematológicas nos pacientes. Na revisão sistemática de 2016, os ensaios clínicos incluídos demonstraram uma redução efetiva da cardiotoxicidade subclínica (detectada apenas por marcadores e exames complementares) e os estudos não randomizados demonstraram redução de eventos clinicamente detectáveis e da cardiotoxicidade em qualquer estágio de detecção. Quanto à avaliação econômica, foi anexado um estudo como contribuição, entretanto o mesmo não comparou o uso com o não uso da tecnologia em análise. Por meio do formulário de experiência/opinião, foram recebidas 14 contribuições, das quais 9 foram contra a recomendação e 2 a favor, porém com justificativa contrária. Três delas foram

excluídas por estarem duplicadas ou em branco. Os principais argumentos foram de que não há outra opção cardioprotetora para essa situação e de que não tem sido observada cardiotoxicidade aguda ou crônica quando se associa dexrazoxano às antraciclinas. Foi destacado que os hospitais podem utilizar a tecnologia em suas condutas, a despeito da não criação de um procedimento específico. Com base nas evidências com resultados para desfechos intermediários e na discussão das contribuições advindas da consulta pública, não foi considerada justificável a criação de um procedimento específico para o uso do dexrazoxano. **Recomendação:** Assim, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclinas em crianças, como procedimento específico na Tabela do SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação n° 185/2016. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

**Resultado da priorização de temas para discussão da CONITEC.** Técnico do DGITS apresentou as prioridades de assuntos para as capacitações. O tema mais votado (Regulação em Pesquisa Clínica e principais desenhos de pesquisa clínica) será apresentado na reunião de maio. Anvisa e DGITS ficarão a cargo da apresentação.

#### **Informes:**

##### **a. PCDT de raquitismo e osteomalácia**

##### **b. PCDT de hipoparatiroidismo**

Trata-se de atualização de alguns PCDTs publicados em 2010. No final de 2014, foi realizada uma busca por novas evidências com o objetivo de atualizar esses protocolos, mas não foram encontradas evidências de novas tecnologias superiores às já indicadas nas versões anteriores dos documentos, não havendo, portanto, proposta de incorporação de novas tecnologias. Recomendações: 1) Os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Foi assinado o Registro de Deliberação n°187/2016. O PCDT será encaminhado à SAS para publicação. 2) Os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hipoparatiroidismo. Foi assinado o Registro de Deliberação n°186/2016. O PCDT será encaminhado à SAS para publicação.



**Apresentação do acompanhamento da elaboração dos PCDT de Doenças Raras previstos para 2015.** A representante da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde expôs que houve importantes mudanças político-institucionais, de forma que essa ação, ora priorizada, precisará ser reavaliada diante da nova necessidade de ajustamento e priorização de ações em saúde. Foi acordado que o DGITS fará uma Nota Técnica explicativa endereçada à SAS para obter essa resposta.

**Definição dos temas dos PCDT de Doenças Raras para 2016.** No mesmo contexto apresentado no item anterior, as ações relacionadas à Política de Doenças Raras serão reavaliadas pela SAS também quanto à priorização.