

Ata da 45ª Reunião da CONITEC

04 e 05 de maio de 2016

04 de maio de 2016

Assinatura da ata da 44ª Reunião da CONITEC.

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

Informações adicionais sobre a avaliação da exclusão da betainterferona (Avonex) no tratamento da Esclerose Múltipla. Demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.

Encaminhamento: As informações foram apresentadas por técnico do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES), que realizou previamente o painel de especialistas “Avaliação de Tecnologias: Betainterferonas para Esclerose Múltipla”. Os estudos apresentados trataram da análise das evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança e adesão da β IFN-1a-30 μ g-IM comparada às demais betainterferonas disponibilizadas pelo SUS. Os resultados das revisões sistemáticas incluídas (3) foram desfavoráveis para a β IFN-1a-30 μ g-IM nos desfechos de surtos e progressão da doença em até 36 meses. Dos ensaios clínicos encontrados (5), apenas dois não foram patrocinados pela indústria farmacêutica e todos apresentaram qualidade moderada a baixa. Foram incluídos também estudos longitudinais (3 + 10 sugeridos no painel). Os resultados foram favoráveis à β IFN-1a-30 μ g-IM apenas para os desfechos de “reações cutâneas”, “alterações hepáticas/sanguíneas”, “síndrome gripal” e “interrupção do tratamento”. Por fim, foram apresentados os resultados de dois estudos transversais que avaliaram a adesão ao tratamento, ambos patrocinados pela indústria farmacêutica detentora da patente do medicamento avaliado. Apenas um dos estudos foi favorável à β IFN-1a-30 μ g-IM para o desfecho “não adesão”. Foram apresentados também os resultados de uma coorte longitudinal histórica de onze anos sobre o tratamento da Esclerose Múltipla no SUS. Os eventos observados foram “troca por outro medicamento”, “surto” ou “óbito”. A curva de sobrevivência (*drug survival*) apontou menor sobrevivência da β IFN-1a-30 μ g-IM comparada às demais betainterferonas. Para o desfecho “tempo livre de

evento” em 12 e 24 meses, os resultados também foram desfavoráveis à β IFN-1a-30 μ g-IM. Concluiu-se que a comodidade de uma aplicação por semana e custo inferior não compensariam a inferioridade da β IFN-1a-30 μ g-IM frente às demais betainterferonas. O plenário da CONITEC considerou ser necessário realizar a atualização do Protocolo Clínico da Esclerose Múltipla, com recomendação de não indicação da β IFN-1a-30 μ g-IM para os novos pacientes e continuação do tratamento para aqueles que já fazem uso. O plenário recomendou a exclusão no SUS da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla do subtipo Remitente-Recorrente, conforme adequação do Protocolo do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Apreciação inicial do fumarato de dimetila para o tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFN β . Demanda da Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Encaminhamento: O tema foi apresentado por técnico do DGITS. O tratamento preconizado no PCDT vigente de Esclerose Múltipla é a utilização na 1ª linha de um dos medicamentos imunomoduladores (interferona beta ou glatirâmer) e na falha terapêutica (2ª linha), o imunomodulador não utilizado. Na 2ª falha terapêutica (3ª linha), o natalizumabe ou, nas contraindicações ou intolerância a ele, o fingolimode. A empresa propôs a incorporação do fumarato de dimetila na falha terapêutica aos imunomoduladores. Foram encontrados 2 ensaios clínicos que comparavam o uso do medicamento com placebo. Nesse cenário, há evidência da eficácia do fumarato de dimetila quando comparado com placebo. Nos estudos, houve perda significativa de pacientes (25% da amostra) e consequente perda significativa de dados dos desfechos, o que comprometeu as análises de eficácia. O plenário, considerando a baixa qualidade das evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento, as quais apenas sugerem que o fumarato de dimetila pode ser eficaz em relação a placebo, e que seu uso está relacionado à ocorrência de evento adverso grave (LEMP), recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação



Apresentação do novo marco regulatório da pesquisa clínica no Brasil.

Encaminhamento: A apresentação se baseou na Resolução da Diretoria Colegiada nº 9, publicada em 20 de janeiro de 2015, que regulamentou a realização de pesquisa clínica com medicamentos no Brasil. Tal resolução provocou uma mudança substancial no procedimento de avaliação dos dossiês de pesquisa submetidos à ANVISA para fins de anuência prévia. Entre as principais mudanças estão: os menores prazos de análise, que possibilitam uma maior previsibilidade; a formação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento, que permite realizar um histórico de todos os ensaios clínicos realizados com o medicamento; a estratificação de risco, associada à manifestação de posicionamento pela ANVISA, em 90 dias, para a liberação de casos mais simples e, em 180 dias, para os casos mais complexos.

5 de maio de 2016

Apresentação das sugestões à consulta pública dos temas:

- **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 por técnico do DGITS. A recomendação inicial foi favorável à incorporação do medicamento no SUS. Não foi recebida contribuição técnico-científica. Foram recebidas 4 contribuições de experiência ou opinião, que enfatizaram como efeitos positivos a melhora na qualidade de vida do paciente e de seus familiares e a ausência de efeitos adversos com o uso do medicamento. Assim, o plenário recomendou a incorporação da clozapina para o tratamento de psicose relacionada à Doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.
- **Tobramicina para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Demanda do Poder Judiciário Federal – Seção Judiciária de Sergipe - 6ª Vara Federal. Encaminhamento:** O tema foi apresentado por técnico do NATS do Instituto Nacional de Cardiologia. Foram recebidas 235 contribuições, a grande maioria proveniente de pacientes e familiares. Todas foram favoráveis à incorporação do medicamento. Os resultados dos estudos apresentados na consulta pública foram os seguintes: benefícios em relação aos dados de função pulmonar predita sustentados por

dois anos, mas com desfecho primário “tempo para recorrência”, o que não é considerado ideal; ganho de 12% na função pulmonar aferida pelo volume expiratório forçado – VEF; redução na contagem de colônias de *P. aeruginosa* e, como dado mais importante em termos de desfecho, uma redução de 26% nas internações, embora a imprecisão do resultado, a dificuldade de interpretação do VEF e outras limitações metodológicas tenham reduzido a qualidade da evidência; redução de 43% nos dias de internação e de 44% nos gastos com antibioticoterapia, destacando-se que o estudo foi realizado no Canadá, o que impossibilita a extrapolação dos dados para o contexto brasileiro; alta taxa de eliminação da bactéria por até 30 dias e boa tolerância quando comparados dois esquemas de tobramicina. Em relação à eficácia, foi questionado o comparador com antibióticos sistêmicos, uma vez que a toxicidade inviabiliza o seu uso contínuo. Existe benefício com o medicamento, que pode ser alcançado também com antibióticos orais, embora esses últimos apresentem mais efeitos adversos. Para o grupo de doenças raras, as evidências sempre são piores, pois não é possível a realização de estudos com grande número de pacientes e, assim, não há perspectiva de que haverá melhores evidências. Para uso profilático, há um grande risco em se manter o paciente em antibioticoterapia em função da possibilidade de superinfecção. Para o grupo de pacientes com fibrose cística e manifestação pulmonar, não há alternativa para conter as infecções além da antibioticoterapia. Especialista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) ressaltou que os medicamentos mudaram a sobrevida e as perspectivas dos pacientes com fibrose cística e que o uso da tobramicina inalada tem função específica na infecção crônica e que, juntamente com a alfadornase, ajuda a recuperar a função pulmonar. A apresentação em pó da tobramicina tem ganho em adesão, pois reduz de 15 para 3 minutos a administração. Outros antibióticos também são utilizados para reduzir a infecção crônica pela *P. Aeruginosa* e por outras bactérias. Quanto ao VEF, o especialista indicou que a melhora de 7% a 10% seria considerada uma boa referência, principalmente quando se trata de doenças complexas, mais ainda no caso de fibrose cística, em que não há padrão que caracterize o *status* pulmonar dos pacientes. Entretanto, mencionou que o melhor marcador para infecção crônica seria de fato a qualidade de vida e que, de um modo geral, os antibióticos inalatórios podem trazer um benefício importante por produzirem menos efeitos adversos. Frente à perspectiva de que não surgirão evidências melhores do que as atuais e de que a tobramicina inalatória já está

incorporada à prática clínica por melhorar a função pulmonar em pacientes com fibrose cística, o plenário recomendou a incorporação da tobramicina inalatória para tratamento da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Apresentação do monitoramento do horizonte tecnológico do tratamento da asma, apresentação de especialistas sobre o tratamento da asma grave e apreciação do omalizumabe para asma grave não controlada. Demanda da Novartis Biociências S.A.

Encaminhamento: Foram encontradas três tecnologias no âmbito do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe. Após os esclarecimentos acerca dos medicamentos de asma que estão no escopo do MHT, houve a apresentação de especialistas de dois centros de referência no tratamento da doença: o grupo de doenças obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e o Centro de Referência para asma de difícil controle do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto - USP (HCFMRPUSP). Esses centros utilizam o omalizumabe para tratar pacientes com asma grave, segundo critérios de elegibilidade estabelecidos por seus protocolos internos. Foram discutidos os seguintes pontos: os ensaios clínicos que avaliaram o uso do omalizumabe foram realizados em pacientes com asma moderada a grave; os resultados publicados do tratamento em pacientes graves, de acordo com os critérios de inclusão utilizados pelos centros de referência, foram análises de subgrupos de estudos maiores que, em geral, não demonstram eficácia do omalizumabe quando comparado a placebo; a demanda da empresa Novartis propõe a incorporação do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma não controlada, apesar do tratamento com médias ou altas doses de corticosteroides inalatórios associadas a um beta 2-agonista de longa ação, o que não corresponde exatamente aos critérios de inclusão dos pacientes que atualmente estão em uso do omalizumabe nos centros de referência, além de não serem os mesmos utilizados nos estudos científicos, o que denota um caráter ainda experimental do uso do omalizumabe, visto não se saber ao certo o perfil dos pacientes que terão maiores benefícios do tratamento com o medicamento. Assim, o plenário da CONITEC recomendou a não incorporação do omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de

corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Apresentação do Protocolo de uso da zidovudina para tratamento do adulto com leucemia/linfoma associado ao vírus HTLV-1 e informe sobre a ampliação de uso dos exames Western Blot e PCR em tempo real para diagnóstico de HTLV 1 em pacientes com leucemia/linfoma. Demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS.

Encaminhamento: O tema foi apresentado por técnicos da SVS, que fizeram um breve relato sobre o processo de incorporação da zidovudina para tratamento de pacientes diagnosticados com leucemia/linfoma de células T associados ao HTLV 1, o qual gerou a necessidade de elaboração de um PCDT. Verificou-se a necessidade de inclusão de procedimentos laboratoriais por técnicas de “Western Blot” e “PCR em tempo real” na Tabela do SUS para confirmação diagnóstica da leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV 1. A inclusão dos exames não trará custos adicionais. O plenário recomendou a inclusão de procedimentos laboratoriais por técnicas de Western Blot e PCR em tempo real na Tabela do SUS para diagnóstico da leucemia/linfoma de células T do adulto associados ao HTLV 1 e recomendou a aprovação do Protocolo de uso da zidovudina para tratamento do adulto com leucemia/linfoma associados ao vírus HTLV-1. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Apreciação inicial do *Crosslinking* corneano para o tratamento do ceratocone. Demanda da Secretaria de Atenção à Saúde/MS.

Encaminhamento: O tema foi apresentado por técnico da UNICAMP. O ceratocone é uma doença em que a córnea passa a assumir uma forma crônica, com evolução progressiva, degenerativa, bilateral, assimétrica, tendo seu início no período da juventude (10 – 35 anos). A alteração na córnea faz com que as imagens se apresentem distorcidas e embaçadas. Os parâmetros para diagnóstico são: acuidade visual e medidas da curvatura e da espessura da córnea. Os tratamentos, que servem para melhorar a visão, mas não curam, consistem da utilização de óculos ou lentes de contato, *crosslinking* e colocação de anéis intracorneanos. Caso a doença continue a progredir, o paciente seguirá para o transplante de córnea. O *crosslinking*, que visa deter a evolução da doença, consiste na aplicação de colírio e feixe de luz em um único comprimento de onda, que endurece a córnea. É um tratamento de aplicação única e em paciente que se encontra com o ceratocone em progressão. O tratamento com *crosslinking* possui evidência de nível moderado de eficácia na estabilização do ceratocone, com dados comprovados por meio das

medidas de acuidade visual e de curvatura da córnea. É um procedimento de baixo custo, minimamente invasivo e com reduzidos riscos de complicações. Considerando que: a colocação do anel intraestromal corneano, que já se encontra no SIGTAP, apresenta mais riscos de complicações e impede a realização posterior de *crosslinking*; a riboflavina e os colírios pós-tratamento (antibióticos, corticóides e lubrificantes) já se encontram disponíveis no SUS; esse procedimento deve fazer parte do Protocolo que trata de transplante de córnea; o equipamento utilizado nesse tratamento possui registro na ANVISA e deve entrar na lista dos equipamentos financiáveis pelo Ministério da Saúde, os membros do plenário deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

Informe: Exclusão do boceprevir e telaprevir do tratamento de hepatite C crônica e exclusão do código da CID-10 (B18.2) dos procedimentos da Tabela do SUS relacionados a filgrastima e alfaepoetina. Demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.

Encaminhamentos: A presidente da CONITEC informou que, em 2015, foi apreciada e publicada a atualização do PCDT da Hepatite C. Nesse processo, colocou-se a necessidade de se incluir novas terapias com maior eficácia, segurança e que trariam vantagens quanto à duração de tratamento e conveniência de administração, visando, assim, aumentar a adesão dos pacientes aos tratamentos. A CONITEC condicionou a incorporação dos novos medicamentos à exclusão de boceprevir e telaprevir, assim como de filgrastima e alfaepoetina para indivíduos com hepatite viral C em tratamento com os novos medicamentos antivirais, visto que eram utilizados para tratar efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos antivirais antigos. As exclusões não foram efetuadas no momento da publicação do PCDT, pois havia pacientes em tratamento com os medicamentos antigos e os novos ainda não eram ofertados à população. O plenário da CONITEC acordou que a proposta de exclusão seria apreciada após a publicação do PCDT. O plenário recomendou a exclusão dos medicamentos boceprevir e telaprevir para o tratamento da hepatite C crônica e recomendou a exclusão do código da CID-10 (B18.2) dos procedimentos da Tabela do SUS relacionados à filgrastima e alfaepoetina. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Apreciação inicial do tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico. Demanda da empresa Roche.

Recomendação: O tema foi apresentado por um técnico do DGITS que informou que o demandante apresentou estudos que comparam o tocilizumabe aos três agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol), cujas bulas permitem o uso em monoterapia. Um estudo de comparação direta com o adalimumabe e estudos de comparação indireta com certolizumabe e etanercepte foram apresentados. Os estudos de comparação indireta concluem que o uso de biológicos anti-TNF em monoterapia apresenta desempenho inferior ao seu uso combinado com MMCD sintético. Além disso, retratam uma potencial superioridade do tocilizumabe frente aos demais comparadores, apesar dessa superioridade não ser estatisticamente significativa. Tais estudos possuem limitações relevantes que reduzem a confiança sobre a interpretação de suas estimativas. Entre as evidências submetidas, destaca-se um ensaio clínico randomizado com baixo risco de viés, que comparou o tocilizumabe em monoterapia com o agente anti-TNF adalimumabe. Seus resultados mostram uma superioridade do tocilizumabe de forma consistente em variados desfechos no acompanhamento da artrite reumatoide. Seu período de seguimento é um fator limitante sobre os dados de segurança com o uso em longo prazo e deve ser considerado na elaboração de recomendações. As análises comparando o tocilizumabe com o adalimumabe e o etanercepte sugerem que o tratamento com tocilizumabe apresenta custos menores e uma eficácia maior. Já quando comparado ao certolizumabe, o tocilizumabe apresenta uma eficácia maior, mas também um custo de tratamento superior. O plenário da CONITEC considerou que não há evidências diretas que comprovem superioridade terapêutica do tocilizumabe comparado à alternativa de menor custo no SUS, o certolizumabe, e deliberou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação.