

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Alfaefmoroctocogue para indução de imunotolerância em pacientes com Hemofilia A e inibidores - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os novos agentes de longa duração estão trazendo contribuição no tratamento à pessoas portadoras de hemofilia.</p> <p>2ª - Sim, É mais uma modalidade terapêutica para aqueles pacientes que falharam na imunotolerância.Facilidade na aplicação, além de resposta à ITI</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
11/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Há muitos pacientes com inibidor no Brasil que não conseguem fazer ITI devido ao tempo prolongado de tratamento ou que fizeram mas não negativaram o inibidor. Acredito que para pacientes com altos títulos de inibidor ou para aqueles refratários a um tratamento anterior, exista uma necessidade não atendida, pois seguem sem opção que não seja o uso de agentes de bypass, cuja eficácia é inferior ao fator VIII, levando esses pacientes a maior risco de morte e sequelas. A Imunotolerância segue como padrão ouro no tratamento dos hemofílicos A com inibidores, pois permite que o paciente volte a responder ao fator VIII e se beneficiar dessa maior eficácia. O ELOCTATE, ELOCTATE , pode ser a única chance de pacientes refratários finalmente atingirem a tolerância.. Embora os dados ainda não sejam robustos, para pacientes que falharam à ITI anterior, não há outras opções mais eficazes ou de resultados mais robustos. Os agentes de bypass, além de aumentarem o custo do tratamento, não têm a mesma eficácia do fator VIII. Por isso, acredito que a incorporação abre uma janela para um grupo, particularmente os refratários, que seguem com tratamento caro e menos eficaz com bypass.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Discordo de alguns pontos do relatório: Na página 6, sobre o Estudo PARADIGM-HF, apesar de haver diferença na hazard ratio nas variáveis idade >75 anos, fração de ejeção>35%, uso prévio de IECA e Classe funcional III/IV, o valor de p para interação só foi significativo para a classe funcional (p=0.03); os valores para as outras comparações foram 0.32, 0.36 e 0.09, indicando que a diferença não foi estatisticamente significativa. Em termos de segurança, destacamos que houve sim diferenças em favor de sacubitril-valsartana: houve menores taxas de cretiniza acima de 2,5 e menores taxas de hipercalemia grave, com potássio acima de 6,0 mEq/L. Concordamos que o custo deve ser levado em conta, mas o custo final pode até ser reduzido se levarmos em conta a redução de hospitalizações, menos visitas à sala de emergência e menor tempo em unidades fechadas, desfechos esses reduzido com a droga no estudo PARADIGM-HF.</p> <p>2ª - Sim, Nossa opinião é que esse é um fármaco único no mercado, com um engenhoso mecanismo de ação, reduzindo a ativação de um sistema danoso (renina-angiotensina-aldosterona) e elevando a atividade de um sistema protetor importantíssimo, como os peptídeos natriuréticos. Em segundo lugar, destacamos a robustez do estudo PARADIGM-HF: é o maior estudo já feito em insuficiência cardíaca, com mais de 8.000 pacientes incluídos; redução de 20% no desfecho primário em cima de uma droga que já é muito boa, com valor de p altamente significativo; todos os desfechos secundários analisados foram favoráveis ao sacubitril-valsartana; Em terceiro lugar, destacamos nossa experiência com o medicamento (minha experiência pessoal e a de vários colegas) que tem sido excelente.</p> <p>3ª - Sim, O preço do medicamento no Brasil, convertido em dólares, é o menor do mundo. Concordamos que o custo deve ser levado em conta, mas o custo final pode até ser reduzido se levarmos em conta a redução de hospitalizações, menos visitas à sala de emergência e menor tempo em unidades fechadas, desfechos esses reduzido com a droga no estudo PARADIGM-HF. Além disso, sugerimos uma negociação com a empresa fornecedora, pois talvez ainda se consiga um redução de preço adicional.</p> <p>4ª - Sim, Sugerimos que, para conter o impacto do medicamento no orçamento, ela seja preconizada para nichos de pacientes, como por exemplo: hospitalização recente por IC, valores de peptídeos natriuréticos elevados, presença de sintomas apesar do uso de IECA ou BRA.</p> <p>5ª - Não</p>	
11/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/12/2018	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Atualmente, existe uma necessidade médica não atendida para tratamento de indução da imunotolerância de pacientes que não sejam capazes de seguir um protocolo de imunotolerância de longa duração (até 33 meses de acordo com o protocolo atual) ou que tenham falhado a uma tentativa inicial de atingir a imunotolerância. Estes pacientes são mantidos em profilaxia com agentes bypassing, um tratamento de alto custo e com menor eficácia quando comparado à profilaxia de rotina com fator VIII.</p> <p>2ª - Sim, Eloctate demonstrou atingir a tolerização de pacientes com hemofilia A com inibidores em 89% dos pacientes submetidos a ITI inicial e 50% dos pacientes submetidos a ITI de resgate. Os tempos médios em que os pacientes atingiram título Bethesda negativo foram de 25,9 semanas e 34,9 semanas, respectivamente, ambos significativamente inferiores ao tempo máximo de duração prevista para o protocolo de ITI atual do Ministério da Saúde de 33 meses.</p> <p>3ª - Sim, A profilaxia de longo prazo com Eloctate após negatização dos inibidores representaria uma economia média por paciente superior a R\$ 1 milhão. Desta forma, quanto maior o número de pacientes tratados com sucesso no ITI de resgate, maior a economia para o orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, A Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados possui especialistas com ampla experiência e conhecimento no tratamento de ITI. Esta é responsável pela implementação dos PCDTs no cenário da hemofilia, além de definir os volumes necessários de aquisição dos hemoderivados para melhor atendimento dos pacientes. O resgate de pacientes que tenham falhado previamente ao ITI e que atinjam tolerização com Eloctate representaria uma economia significativa para o orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O desenvolvimento de inibidor é considerado a mais séria e complexa complicação do tratamento de pacientes com hemofilia A. Nessa situação, os pacientes deixam de responder adequadamente ao tratamento de reposição do fator VIII, devido a presença de anticorpos inibitórios da função do fator VIII nesses pacientes. Isso resulta em maior dificuldade para controlar os eventos hemorrágicos, como consequência, eles possuem mais sequelas, desde a infância, considerando que o desenvolvimento dos inibidores ocorre na maioria das vezes logo na primeira infância, após as 20 ou 50 doses, ou dias de reposição do fator VIII. Essa situação além de possuir consequências graves, aumenta e muito o custo do tratamento desses pacientes. O único tratamento reconhecido hoje como eficaz para a erradicação do inibidor ao fator VIII é o chamado tratamento de indução de imunotolerância (ITI), que consiste da infusão ininterrupta de doses altas de fator VIII (como 50 UI/kg 3x/semana até 100 ou 200 UI/kg diariamente). Os mais diversos esquemas de ITI resultam de 50 a 70% de resposta completa ou parcial, onde o paciente volta a apresentar resposta ao tratamento de reposição ao fator VIII e conseqüentemente maior eficácia com menor custo. Essa situação torna-se ainda mais crítica aos pacientes pediátricos, que dependerão do tratamento por toda sua vida. Os dados mais recentes de ITI sugerem que o uso de Eloctade foi mais eficaz tanto no tempo para se atingir a resposta da ITI, assim como nos casos de resgate de ITI, ou seja que falharam na obtenção de resposta em um ou mais protocolos anteriores. Embora trata-se de números pequenos, vale lembrar que essa é uma situação peculiar e rara, sendo portanto improvável a possibilidade de estudos com número expressivo de casos, ou estudos comparativos. Considerando que a ITI tornou-se disponível no Brasil a partir de 2011-2012 e que após obter uma taxa de sucesso relevante, nesse momento, nos deparamos com os quase 30% dos casos de pacientes com hemofilia A que falharam ou recaíram do inibidor, além de novos casos de crianças que desenvolvem inibidor todos os anos. O uso do Eloctade como alternativa de resgate para esses casos, ou mesmo primeiro ITI para os casos recém-diagnosticados com inibidor, poderá trazer vantagens com melhor taxa de sucesso em menor tempo, o que reduziria o impacto econômico da condução desses casos, assim como melhoraria a qualidade de vida desses pacientes, com menor frequência de infusões, ao se atingir a resposta mais rápido e sobretudo, melhor controle na prevenção dos sangramentos.</p> <p>2ª - Sim, Conforme descrito anteriormente as evidências clínicas ainda são insipientes, no entanto, trata-se de situação clínica rara, o que também poderá ser levado em conta na análise do impacto econômico.</p> <p>3ª - Sim, Há uma avaliação equivocada em relação à limitação da análise do impacto econômico em 5 anos do tratamento. O protocolo brasileiro do MS sugere como tempo máximo de 33 meses para o tratamento de ITI, período esse baseado em outros estudos do passado que observaram que as chances de reposta ao tratamento vigente de ITI são baixas após esse período, sendo então recomendado que novas alternativas sejam tentadas. Por outro lado, os pacientes após o tratamento de ITI com sucesso, voltarão a fazer uso do tratamento profilático com concentrado de fator VIII em doses regulares para profilaxia em pacientes com hemofilia A sem inibidor, sendo mais recomendado nesse caso a avaliação de acordo com os resultados de farmacocinética ao FVIII, o que terá grandes chances de ser eficaz na prevenção dos sangramentos. É justamente após o período da ITI, sobretudo quanto mais curto for esse período e com menos episódios</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>hemorrágicos, é que a análise de benefício e custo-efetividade ficam mais expressivas. Portanto, quanto antes for obtida a resposta ao tratamento de ITI, mais evidente ficará o benefício do tratamento seja em 5 anos ou em período superior, uma vez que o tratamento da hemofilia é para toda a vida do paciente.</p> <p>4ª - Sim, Embora tenha sido referida a possibilidade do uso de novos tratamentos para o futuro com o avanço das tecnologias, como o uso de emicizumabe (anticorpo monoclonal biespecífico, que substitui a função do fator VIII, sendo eficaz no tratamento profilático de pacientes com hemofilia A), é importante dizer que essa nova alternativa para pacientes com inibidor ao fator VIII, assim como outras em fase de desenvolvimento, são tratamentos de alto custo, que não levam ao desaparecimento do inibidor e portanto, o paciente faria uso de um tratamento de altíssimo custo por tempo indeterminado. Além disso, esses pacientes precisarão dos agentes de bypassing diante de um evento hemorrágico, a depender do título do inibidor no momento do sangramento. A possibilidade de um tratamento mais eficaz de ITI com uso de Eloctade pode representar um custo adicional do tratamento apenas na vigência do inibidor, custo esse que tende a ter uma redução sensível após a resposta ao protocolo de ITI.</p> <p>5ª - Sim, Conforme reportado, a presença de inibidor ao fator VIII é uma situação incomum, mas que compromete significativamente a vida, o tratamento e o custo do tratamento dos pacientes com hemofilia A. O tratamento de ITI é o único até o momento capaz de erradicar o inibidor e portanto restabelecer o tratamento de reposição eficaz com o fator VIII. O Eloctade mostrou-se mais eficaz na taxa e tempo de reposta para uso na ITI, sendo uma alternativa atrativa do ponto de vista de custo-benefício para uma população específica e que representa hoje de alto custo dentro da população de pacientes atendidos no programa de coagulopatias hereditárias do MS.</p>	
18/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, Os pacientes com inibidores de alto título devem ser submetidos ao tratamento de indução da imunotolerância (ITI), que atualmente é um tratamento longo (até 33 meses de duração) e que requer infusões de altas doses de fator de 3 a 7 vezes por semana de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde.No cenário atual, muitos pacientes acabam por não iniciar o tratamento de ITI pela impossibilidade de seguir um protocolo intensivo por longo prazo ou, mesmo quando iniciam, acabam abandonando o tratamento antes de atingirem a tolerância.Os pacientes que falham ao protocolo atual de ITI do Ministério da Saúde não possuem alternativa para nova tentativa de ITI e passam a receber profilaxia com agentes de bypass, um tratamento caro e menos eficaz que a profilaxia com fator VIII.Diante disso o novo fator seria uma alternativa bastante factível para aumentar a adesão ao tratamento desses pacientes.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/12/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/12/2018	Empresa	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, A efetividade/eficácia equivalente entre alternativas usadas no modelo apresentado pela empresa demandante não foi demonstrada por nenhum estudo apresentado. Todos os estudos apresentados são inconclusivos para eficácia e apresentam limitações metodológicas significativas: Número reduzido de pacientes com características heterogêneas Grandes diferenças na entrada do estudo (baseline) Estudos abertos, não randomizados e não controlados Relatos de caso e terapias diversas e heterogêneas como comparativos</p> <p>3ª - Sim, O dossiê apresentado limita-se aos custos diretos dos medicamentos, não levando em consideração os custos com outros produtos de coagulação, eventos adversos e complicações além de desconsiderar os reais benefícios das alternativas, acompanhamento e logística; O modelo apresentado de custo minimização não é adequado para tal comparação de produtos, uma vez que as próprias Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde afirmam que os estudos de custo-minimização são indicados somente quando há forte evidência de efetividade/eficácia equivalente entre as alternativas terapêuticas; e Reforça-se, tal efetividade/eficácia equivalente entre alternativas usadas no modelo não foi demonstrada por nenhum estudo apresentado.</p> <p>4ª - Sim, Existe uma incerteza nos dados de estimativa da população apresentados e nenhuma projeção ou ajuste foi feito para tentar minimizar possíveis erros amostrais; Considerando as limitações apontadas na análise realizada, é provável que o cálculo do impacto orçamentário não reflita a realidade, bem como subestima a população elegível e a taxa de difusão da tecnologia; Já há um fator recombinante rFVIII incorporado com benefícios de eficácia e segurança suportados por robusta comprovação científica; e Além disso o horizonte temporal para cálculo do impacto orçamentário apresentado não levou em consideração o tempo máximo do protocolo de ITI bem estabelecido e consagrado pelo Ministério da Saúde. Com base nesses e outros argumentos, a CONITEC recomendou, de forma acertada, pela não incorporação da tecnologia nos SUS (Nota 1). Todavia, a existência de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (“PDP”) para a produção de Fator VIII recombinante (rFVIII), alternativa disponível no SUS possui enorme peso nas considerações sobre aspectos econômicos para motivar a não incorporação ora em debate. No caso em questão, há contrato firmado para fornecimento do medicamento enquanto a transferência não estiver concluída. 1 “O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 07 de novembro de 2018, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do Alfaefmoroctocogue (Eloctate®) para tratamento de pacientes com hemofilia A. Considerou-se que há incerteza a respeito da eficácia e segurança do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS, devido aos poucos relatos encontrados na literatura e inexistência de estudos mais robustos e com maior número de pacientes”.</p> <p>5ª - Sim, Feita a exposição acima, pela presente contribuição, requer-se que a SCTIE, além dos aspectos técnicos e econômicos apresentados pela CONITEC, considere a existência e relevância da PDP firmada entre a Shire e a Hemobrás, sendo a decisão de não incorporação a mais pertinente em termos de eficácia, acurácia, efetividade, segurança jurídica, eficiência, custo e benefícios à União.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/12/2018	Empresa	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. No relatório a Tabela 8 sobre as durações de tratamento consideradas no modelo cita entre 10,6 a 14 para o alcance da Tolerância completa ou parcial. Porém o produto atualmente distribuído pelo Ministério e objeto de transferência de tecnologia através de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo entre a empresa Shire e Hemobrás apresenta evidências que o tempo médio para o alcance de resultados no protocolo de imunotolerância podem ser menores. Vale ressaltar que a incorporação de tecnologia complementar no SUS, por óbvio, pode afetar a viabilidade e, por consequência, o desenvolvimento da PDP, trazendo insegurança jurídica e prejuízos significativos principalmente para a União, com potencial desperdício de recursos públicos já empregados na parceria em causa. Valentino e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com o Advate (Fator VIII recombinante de 3º geração) para a indução de imunotolerância em pacientes com Hemofilia A (VALENTINO et al., 2009). Entre 12 pacientes que foi submetido ao ITI usando Advate, uma terceira geração produto recombinante FVIII que é livre de animal e aditivos proteicos humanos, a tolerância foi alcançada em nove (75%), incluindo sete de 10 pacientes (70%) com inibidores de alto título. ITI está em andamento em dois pacientes e ainda não bem sucedidos; tolerância imunológica falhou no terceiro paciente. O tempo médio para o sucesso foi de 4,0 meses para o grupo como um todo e para pacientes com inibidores de alto título. O tratamento foi bem tolerado, e nenhum evento adverso foi observado. Advate foi encontrado para ser equivalente a outros FVIII produtos no que diz respeito tanto às taxas de sucesso ma incidência de efeitos adversos quando usados nesses regimes de tolerância imunológica. Vepsäläinen e colaboradores em 2018 publicaram um artigo sobre o estudo retrospectivo com 62 pacientes não previamente tratados sob profilaxia primária com o FVIII recombinante disponível de meia-vida padrão, onde 13 pacientes desenvolveram inibidores. Dos 12 pacientes que iniciaram a Indução de Imunotolerância (ITI), 11 completaram a ITI após a duração média de 8,7 meses (variação de 4,1 a 30,1), todos alcançando tolerância com sucesso total ou parcial. Um paciente de Alto Título (> 5 UB / mL) permaneceu em ITI após a terapia de 18 meses, com o título de inibidores caindo para 1,9 UB/mL. Uma recidiva com um pico de inibidor de 24 UB / mL ocorreu em um paciente uma década após ITI, com a idade de 14 anos; 17 meses de ITI de resgate levaram ao sucesso completo (VEPSÄLÄINEN et al., 2018). Desta forma a recomendação de não incorporação de Alfaefmoroctocogue no SUS está respaldada por argumentos técnicos e de evidência clínica através de dados extremamente frágeis e inconsistentes apresentados no relatório.</p> <p>2ª - Sim, A Hemobrás apresenta a experiência do uso do alfaoctacogue ,produto sob incorporação de tecnologia e que já se encontra em distribuição no SUS</p> <p>3ª - Sim, O preço praticado atualmente pelo Ministério da Saúde para absorção da tecnologia de produção do alfaoctacogue é obrigatoriamente não decrescente, tornando-se cada vez mais acessível, o que viabiliza um aumento no consumo per capta (atualmente em torno de 3UI/capta). A introdução de um novo produto sem comprovada vantagem técnica-científica traria potenciais impactos no desenvolvimento da Parceria de desenvolvimento produtivo</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/12/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A necessidade do menor número de infusões beneficiaria os pacientes que teriam oportunidade de participar do protocolo de imunotolerância que permita o uso de intervalos de infusões semanais maiores, principalmente aqueles que por dificuldade de transporte não participam dos protocolos convencionais de imunotolerância.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	