

Ata da 69ª Reunião da CONITEC

Membros do Plenário

Presentes: SAS, SVS, SCTIE, CFM, ANS, ANVISA, CONASS, CONASEMS, CNS, SESA

Ausentes: SGEP e SGETS

Assinatura da ata da 68ª Reunião da CONITEC

Os membros presentes aprovaram a ata da 68ª reunião e procederam à sua assinatura.

1 de agosto de 2018

Informações adicionais do Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal

Conforme estabelecido na 68ª Reunião da CONITEC, médico e pesquisador trouxe informações adicionais sobre a Atrofia Muscular Espinhal (AME) para a decisão do Plenário a respeito da recomendação de incorporação do nusinersena. O médico fez uma apresentação sobre AME, descrevendo a doença com seus principais aspectos genotípicos e fenotípicos e apresentou estudo que fez o rastreamento de 150 indivíduos de São Paulo, Ribeirão Preto e Curitiba, uma coorte semelhante às coortes americana e europeia estudadas. Foram feitos também alguns esclarecimentos quanto ao medicamento, que é uma sequência artificial de ácidos nucleicos, de fita simples, que contém de 8 a 20 nucleotídeos, capaz de se ligar a sequências de RNA, regulando a expressão gênica. O nusinersena atua em uma região próxima do exon 7 e o SMN2 passa a produzir a proteína corretamente. A evidência existente sobre esse medicamento é baseada em dois estudos de fase 3. O ENDEAR, de 2017, com critérios bem restritos para inclusão dos pacientes que eram do tipo 1, com menos de 7 meses. O outro estudo é o CHERISH, que incluiu pacientes de AME tipo 2 e 3, sobretudo tipo 2, crianças um pouco mais velhas (2 a 12 anos), 126 pacientes, com critérios de inclusão também muito restritos, capazes de sentar, mas incapazes de andar, tipo marcha e escala de Hammersmith 10 a 54 (quanto maior a pontuação, melhor a função motora). A segurança é parecida ao estudo anterior com alta frequência de eventos adversos moderados a graves, que envolvem sintomas que podem estar ligados à evolução da doença. Os dados apontam benefícios, porém para a prática clínica restam dúvidas. Os dados demonstram que os benefícios são obtidos quanto mais precocemente o tratamento é iniciado. Para formas do paciente adulto, tipo 3 e tipo 4, não há dados clínicos que suportem o uso do medicamento. Outra dúvida que persiste é quanto ao benefício do medicamento para as formas infantis, de início

precoce, mas que já possuem evolução muito longa, por exemplo crianças com tipo 1, com 5 anos de idade, que apresentam a doença desde os primeiros meses de vida, sem mobilidade preservada, com perda maciça de neurônios motores, que não foram contempladas nos estudos realizados. Não se sabe se o medicamento poderá beneficiá-las. Além do fato de que nem todos os pacientes respondem ao tratamento, seria necessário definir fatores de predição dos pacientes respondedores. São pontos que estão sendo abordados pela literatura mais recente. Após a apresentação, o Plenário fez observações e questionamentos sobre o tema. Ressaltando a viabilidade de se investir em um medicamento que não apresenta evidências científicas suficientes em relação a um ganho real da intervenção. Todas as dúvidas levantadas quanto aos estudos apresentados foram sanadas. O especialista relatou também que a melhora no diagnóstico no SUS, para a obtenção de um cuidado mais amplo seria muito importante. Foi colocada a necessidade de que a incorporação fosse colocada em um contexto adequado de cuidados e para o grupo de pacientes para os quais foram comprovados os benefícios. Por ocasião da decisão da recomendação inicial para que a demanda fosse disponibilizada em consulta pública, a maioria dos membros se colocou desfavorável à recomendação por incorporação, apesar de concordaram que é necessária uma discussão mais ampla e que deve incluir as questões de cuidados multidisciplinares e protocolos clínicos.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à recomendação.

Apreciação inicial do basiliximabe para Imunossupressão de indução ou rejeição aguda celular resistente a esteroides em pacientes pediátricos que passaram por transplante hepático

A apresentação foi realizada Consultor Técnico, que explicou o contexto das demandas de incorporação e que estas são originárias do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de imunossupressão do transplante hepático em pediatria. O consultor caracterizou o transplante hepático e a imunossupressão, e os tratamentos recomendados para cada fase de imunossupressão. Falou sobre as tecnologias que seriam apresentadas, que são objetos das demandas: basiliximabe, na imunossupressão básica de indução, everolimo na imunossupressão básica de manutenção e a timoglobulina em casos de rejeição aguda resistente a esteroides. Foi explicada a metodologia adotada para a elaboração dos pareceres técnico-científicos. Informou que o basiliximabe foi avaliado para a imunossupressão básica na fase de indução em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático e que esses possuem maior risco de rejeição e insuficiência renal. Atualmente, o tratamento recomendado no protocolo de imunossupressão no transplante hepático em pediatria é feito com inibidor de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo, associado a altas doses de corticosteroide, essas são reduzidas gradativamente durante sete ou dez dias. A proposta apresentada é para os casos de maior rejeição, doador não isogrupo, retransplante,

insuficiência hepática aguda grave, e naqueles pacientes com insuficiência renal prévia ou atual, a primeira linha de tratamento seja a associação de tacrolimo e basiliximabe. Ressaltou que o basiliximabe, na dosagem de 20 miligramas, já está disponível no elenco de tecnologias do SUS e na RENAME 2017, e que ele está na sessão de fármacos antineoplásicos e imunossuppressores com uso restrito ao ambiente hospitalar. Foram apresentados os estudos que embasaram o pedido de incorporação, em geral, a evidência disponível demonstra uma redução de episódios de rejeição no grupo intervenção. A sobrevida livre de rejeição foi significativamente maior no grupo que recebeu o basiliximabe. Nos principais desfechos de segurança avaliados houve a tendência de favorecimento para o basiliximabe. Uma análise de impacto orçamentário foi realizada adotando-se a perspectiva do SUS e considerando um horizonte temporal de cinco anos. Foi considerada a população pediátrica com a projeção de aumento de acordo com o IBGE, e a dose avaliada no cenário base foi 20 miligramas duas vezes ao dia. Em se tratando do medicamento, a imunossupressão em criança é muito mais difícil de controlar do que imunossupressão em adultos, devido ao aumento das doses e a necessidade de um adulto para acompanhar a introdução do medicamento. O Plenário discutiu sobre a utilização do medicamento e o fato de não haver impeditivos para uso na população pediátrica, apenas ressaltou que há a necessidade de atualização do PCDT que ainda não prevê a indicação do medicamento para crianças, tendo em vista o apresentado, a já disponibilidade destes medicamentos no SUS e que a demanda foi realizada em face da atualização do PCDT de Imunossupressão em transplante hepático pediátrico. **Recomendação:** A demanda será deliberada conjuntamente com a proposta de PCDT atualizado, quando este for apresentado.

Apreciação inicial do everolimo para Imunossupressão de manutenção, rejeição aguda celular resistente a esteroides e rejeição crônica em pacientes pediátricos que passaram por transplante hepático

O everolimo foi avaliado na indicação da manutenção da imunossupressão básica em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. O atual protocolo clínico de imunossupressão no transplante hepático em crianças não apresenta alternativas nos casos de pacientes com alergia grave, anafilaxia aos inibidores de calcineurina, nem para pacientes com neoplasias, disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa. Portanto, a proposta é para que nos casos de alergia grave e anafilaxia e neoplasias ocorra a suspensão total do tacrolimo. Nos casos de disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa, sugere-se diminuir a dose ou suspender o tacrolimo com a substituição, nos casos citados, do tacrolimo por everolimo. O everolimo também está incluso na RENAME 2017 e consta como procedimento no SIGTAP com três códigos diferentes para cada dose, de 0,5 miligramas, de 0,75 miligramas e de 1 miligrama. O medicamento está incluso no protocolo de imunossupressão do transplante hepático em adultos cuja indicação é para o pós-transplante, também na fase de manutenção, ou seja, a mesma indicação demandada. A posologia

recomendada é iniciar o tratamento com dose inicial de 1 mg, duas vezes ao dia, com pelo menos 30 dias pós-transplante, podendo haver ajustes na dose a depender dos níveis séricos do fármaco; portanto, o monitoramento é essencial nos casos onde o everolimo é utilizado. Na análise de evidências foram incluídos quatro estudos observacionais retrospectivos com evidência indireta e com alto risco de viés. Os estudos mostraram uma mortalidade pós-conversão ao everolimo, que variou de 16% a 28,5%. A sobrevivência em três anos após a conversão foi de 59,5% em indivíduos que tinham carcinoma hepatocelular e de 71,1% em indivíduos com outras neoplasias. Considerando aqueles pacientes com neoplasias e que utilizaram o everolimo *versus* aqueles pacientes que mantiveram a terapia padrão sem everolimo, a sobrevivência foi 4,6 vezes maior no grupo que utilizou o everolimo. Quanto aos desfechos de segurança, o estudo de Gomes Camareiro, relatou elevação das transaminases em 20% dos pacientes, deterioração da função renal em 10%, alteração hematológica em 40% dos pacientes, presença de hiperlipidemia em 20%, edema bilateral de membros inferiores em 10% e infecção em outros 40%. Foi ressaltado que os estudos incluíram poucos pacientes, o que fez com que a frequência dos desfechos fosse muito mais baixa do que o esperado. Não foram observadas complicações relacionadas à ferida, que é um agravante que está na bula do medicamento, assim como também não houve trombose de artéria hepática. A análise de impacto orçamentário utilizou as mesmas premissas adotadas para a análise do basiliximabe, considerando a dose de 1 miligrama duas vezes ao dia. Para a análise de sensibilidade, os cenários foram variados, considerando-se 15%, 20% e 35% de uso da tecnologia. Não foram encontradas avaliações envolvendo o everolimo para crianças no CADTH, mas no NICE existe uma publicação que avaliou o everolimo para prevenir a rejeição de órgão no transplante de fígado, porém este não diferencia conduta para população pediátrica e adulta. Atualmente, no PCDT de adultos o everolimo já está considerado e é indicado tanto para reduzir a dose de inibidores de calcineurina em casos de alergia ou intolerância quanto na imunossupressão habitual em pacientes adultos. Atualmente o medicamento também está incorporado para imunossupressão no transplante cardíaco e no transplante pulmonar. No PCDT atual existe uma lacuna nos casos de alergia grave e anafilaxia e na presença de neoplasias. Recomenda-se a suspensão total do tacrolimo e nos casos disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa sugere-se diminuir a dosagem do tacrolimo, sendo que em ambas as situações, recomenda-se a substituição do tacrolimo por everolimo.

Recomendação: Tendo em vista o apresentado, a já disponibilidade no SUS do everolimo (ambulatorio) e do sirolimo (ambulatorio e internação) e que a demanda foi realizada em face ao processo de atualização do PCDT de Imunossupressão em transplante hepático pediátrico, foi deliberado que a SAS/MS procedesse à inclusão do everolimo também para uso hospitalar, em alternativa ao sirolimo (já disponível para usos ambulatorial e hospitalar) , sendo que a próxima etapa será a avaliação do PCDT atualizado já com as inclusões sugeridas.

Apreciação inicial da timoglobulina para imunossupressão da rejeição aguda celular resistente a esteroides em pacientes pediátricos que passaram por transplante hepático

No atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão em transplante hepático em pediatria a opção para rejeição aguda corticorresistente é o esquema triplo, que consiste em aumentar a dose de inibidor de calcineurina, ou ciclosporina ou tacrolimo associados à azatioprina ou micofenolato. A proposta seria retirar esse esquema triplo, que não é mais utilizado, e recomendar a timoglobulina que pode ser inclusive utilizada em combinação com o micofenolato. A timoglobulina já está disponível no SUS como procedimento de alta complexidade em ambiente hospitalar. A timoglobulina atualmente também está indicada no protocolo para imunossupressão no transplante hepático em adultos nos casos de nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina e também na rejeição aguda corticorresistente. O apresentador explanou sobre as informações de segurança do medicamento. Informou que a análise de evidências inclui 6 estudos observacionais, a maioria seria de casos com risco de viés elevado. Após explicações sobre os estudos observou-se que não houve diferença significativa com o grupo de pacientes que têm rejeição sensível a esteroide. Representante falou sobre a análise de impacto orçamentário e os parâmetros utilizados para esta análise. Falou ainda que não foram encontradas publicações relativas ao uso da timoglobulina em crianças no NICE ou CADTH. Ressaltou-se que na prática clínica é muito relevante ter essas opções nesses casos específicos em que há presença de tumor com alto risco de rejeição, rejeição aguda resistente a esteroides. Informou ainda que o medicamento já está incorporado ao SUS, podendo, nos casos quando a rejeição é corticorresistente, recomendar-se como uma das possíveis alternativas a utilização de timoglobulina. Finalizada a apresentação, o Plenário se posicionou sobre as evidências. **Recomendação:** Tendo em vista o apresentado, a já disponibilidade destes medicamentos no SUS e que a demanda foi realizada em face ao processo de atualização do PCDT de Imunossupressão em transplante hepático pediátrico, a demanda será deliberada conjuntamente com a proposta de PCDT atualizado, quando este for apresentado.

Romiplostim para Púrpura Trombocitopenica Idiopática (PTI)

Foram apresentadas as contribuições à Consulta Pública nº 18/2018, realizada no período de 28/04/2018 a 17/05/2018, referente à recomendação preliminar pela não incorporação do romiplostim ao Sistema Único de Saúde - SUS para o tratamento da PTI crônica e refratária em alto risco de sangramento. Na Consulta Pública foram computadas 21 contribuições: 7 de formulários técnico-científicos e 14 de experiência e opinião. Todas as contribuições técnico-científicas discordaram totalmente com a recomendação de não sugerir a incorporação do romiplostim. Foram submetidos oito artigos anexos e nenhum acrescentou ou mudou os resultados do relatório inicial da Conitec. Foram apresentadas 14 contribuições de experiência e

opinião, e em geral todos discordaram totalmente em relação à recomendação preliminar da CONITEC. O plenário discutiu acerca da eficácia e população beneficiada pelo medicamento avaliado. **Recomendação:** Após explanações sobre em qual linha de tratamento o medicamento entraria, ficou acordado que a decisão final seria tomada posteriormente à avaliação do PCDT de PTI, que inclui também a avaliação do eltrombopague e recálculo do impacto orçamentário com as limitações apresentadas.

Eltrombopague olamina para Trombocitopenia imune primária (TIP)

Foram apresentadas as contribuições da Consulta Pública nº 27/2018, realizada no período de 26/05/2018 a 14/06/2018, com recomendação inicial desfavorável à incorporação do eltrombopague olamina ao Sistema Único de Saúde para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI). Em decisão na 66ª Reunião Ordinária da Comissão, em 9 de maio, os membros da plenária concordaram que ainda há incertezas quanto à eficácia desse medicamento. O relatório inicial apresentava cinco revisões sistemáticas, porém três delas tratavam da eficácia da classe dos medicamentos (eltrombopague e romiplostim); assim não foi possível ver o efeito de cada um deles separadamente. O grupo elaborador do relatório técnico apresentou uma análise estratificada por população para discutir novamente com a CONITEC no pós-consulta pública, mostrando que o uso do eltrombopague aumenta a duração de uma resposta plaquetária favorável e reduz o risco de sangramento, tanto em população adulta quanto pediátrica, mas esse benefício é ainda maior na população pediátrica. Como resultado da consulta pública, foram recebidas 661 contribuições, das quais 85,3% eram de experiências e opinião, e as técnico-científicas representaram 14,7%. Em relação a experiência e opinião foram recebidas 558 contribuições de pessoa física e 6 contribuições de pessoa jurídica. Das 558 contribuições, 93% discordaram da recomendação preliminar da CONITEC. Das contribuições técnico-científicas, 89% discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. Foi explanado todo o conteúdo técnico da consulta pública, com vários questionamentos, incluindo a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, nomenclatura da doença e cálculo de impacto. **Recomendação:** Após explanações sobre em qual linha de tratamento o medicamento entraria, ficou acordado que a decisão final seria tomada posteriormente, à avaliação do PCDT de PTI e com recálculo do impacto orçamentário.

Ácido fólico 400 mcg+acetato de dextroalfatocoferol 10 mg para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados a deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil

Trata-se de retorno de Consulta Pública, que teve como recomendação inicial a não incorporação no SUS do ácido fólico 400 mcg+acetato de dextroalfatocoferol 10 mg para prevenção de distúrbios do tubo neural.

O representante do DGITS informou que existe no SUS a suplementação de ácido fólico para prevenção de distúrbios do tubo neural que faz parte do programa nacional de alimentação e nutrição. Nesse programa, é indicado ácido fólico na concentração de 400 mcg para gestantes. Cabe às secretarias municipais de saúde a seleção, compra e distribuição do ácido fólico. O ácido fólico está disponível no SUS em duas formas: na forma de comprimido de 5 mg e na forma líquida com concentração de 0,2 mg/ml. O que se preconiza hoje no mundo inteiro é que se faça a suplementação pré-concepcional com ácido fólico de 400mcg, e para isso existe a solução oral disponível no SUS de 0,2 mg/ml. A proposta de ácido fólico avaliada pela CONITEC foi a forma ácido fólico + vitamina E em cápsulas de gelatina mole. Só existe um fabricante no Brasil com essa apresentação e essa concentração, mas na dosagem de 5mg existem vários fabricantes. A consulta pública ficou aberta de 26/05 a 14/06/2018 e foram recebidas 9 contribuições por meio do formulário científico. Todas as contribuições foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Em relação às evidências, foram apresentadas 2 pelo próprio demandante. A evidência de revisão sistemática foi realizada em países de alta renda e compararam a utilização de multivitamínicos, incluindo ou não ácido fólico, *versus* suplementos com menos de 3 vitaminas para avaliar defeitos no tubo neural. Foram incluídos 6 estudos observacionais com baixo risco de viés, e mostrou-se uma redução de risco de 33% de defeitos no tubo neural quando comparado com os multivitamínicos. A qualidade da evidência avaliada por meio do GRADE foi muito baixa, principalmente porque são todos estudos observacionais. Em um outro estudo com qualidade elevada, que demonstrou um efeito sumário da suplementação com ácido fólico isolado e em associação, o ácido fólico isolado tem o efeito da redução do risco dos defeitos do tubo neural maior que 70%, e esse efeito se mantém quando associado o ácido fólico com suplementos. Portanto, não há diferença no efeito da redução do risco dos defeitos do tubo neural da suplementação com ácido fólico isolado e em associação. Na Anvisa o DTN-fol é registrado como suplemento e talvez por isso inexistam estudos do ácido fólico com vitamina E. **Recomendação:** Os membros presentes decidiram por unanimidade a não incorporação do ácido fólico 400 mcg + acetato de dextroalfacoferol 10 mg para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados a deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil.

Fórmula infantil à base de arroz para lactentes com alergia a proteína do leite de vaca ou soja

O tema foi apresentado ao Plenário por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). A recomendação preliminar na 65ª reunião da CONITEC foi desfavorável à incorporação da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada (Novamil® Rice). A matéria esteve em consulta pública no período de 28/04/2018 a 17/05/2018 e obteve um total de 269 contribuições, sendo 28 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 241 pelo formulário para

contribuições sobre experiência ou opinião. Entre as contribuições técnico-científicas, 3 concordaram parcialmente; 18 concordaram totalmente e 7 discordaram totalmente da recomendação da CONITEC, sendo que 75% dos participantes descreveram os motivos de sua concordância ou discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. Foram 7 contribuições sobre evidências, que referenciaram documentos já considerados no Relatório, portanto os resultados corroboram com a análise da CONITEC, demonstrando que não há diferenças em eficácia e segurança entre as fórmulas hidrolisadas de arroz e de proteína de leite de vaca. Somente 2 contribuições relacionadas às evidências, abordaram aspectos diferentes do que já foi discutido no Relatório e também alegaram similaridade em eficácia e segurança das fórmulas. Entre as 241 contribuições sobre experiência ou opinião, 126 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC (118 totalmente e 8 parcialmente) e 115 discordaram (106 totalmente e 9 parcialmente). Sobre experiência prévia com a tecnologia avaliada: 74 participantes relataram ter experiência, sendo 50 profissionais de saúde; 21 cuidadores ou responsáveis pelo paciente; e 3 pacientes. Os motivos alegados pelos participantes que concordaram com a recomendação inicial foram basicamente relacionados à falta de evidências científicas; incertezas à sua segurança; indefinição da faixa etária ideal para sua utilização; e por possuir baixo valor nutricional. Já os participantes que discordam alegaram melhor eficácia, segurança de uso; a necessidade de mais uma opção de tratamento; e o menor preço. Após a apreciação das contribuições, o Plenário destacou que tanto as contribuições de experiência e opinião quanto as de conteúdo técnico-científico foram em sua maioria favoráveis à recomendação preliminar. Portanto, não houve evidência adicional ou argumentação suficientes para alterar a recomendação inicial. **Recomendação:** Os membros do Plenário da CONITEC recomendaram a não incorporação no SUS da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada para crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

2 de agosto de 2018

Apreciação inicial da sapropterina para fenilcetonúria

O tema foi apresentado ao Plenário por consultora Técnica. Inicialmente, fez-se a contextualização sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da fenilcetonúria (FCN), destacando que esta demanda está relacionada com a atualização do PCDT de FNC. A apresentação contemplou a caracterização dos tratamentos para FCN, as características da tecnologia avaliada, o fluxo do processo na busca das evidências disponíveis e a avaliação dos resultados. Foram encontrados e avaliados 4 ensaios clínicos randomizados, 8 ensaios clínicos abertos prospectivos e 2 estudos de uma revisão sistemática que foram considerados individualmente. Os

principais eventos adversos descritos foram considerados leves ou moderados com sintomas relacionados ao sistema nervoso e distúrbios gastrointestinais. De modo geral, os achados apontam para um perfil de segurança aceitável para doses que não ultrapassem valores de 20 mg/kg/dia, sendo avaliada por um curto espaço de tempo. Uma vez que a evidência disponível para os desfechos de benefício de maior relevância foi de qualidade moderada, a recomendação foi fraca a favor da inclusão da sapropterina no SUS como tratamento complementar na FCN para pacientes responsivos à mesma. O uso de sapropterina como adjuvante da terapia dietética poderia melhorar o controle metabólico e possibilitar uma dieta menos restritiva em pacientes com FCN. Em um segundo momento, um membro do corpo técnico do DGITS iniciou a apresentação da avaliação do impacto orçamentário (AIO) para estimar os possíveis gastos decorrentes da incorporação da sapropterina no SUS em um horizonte temporal de cinco anos (2019 a 2023). Após as apresentações, o Plenário discutiu que a incorporação da sapropterina já é tema recorrente na CONITEC e que, apesar da população alvo da atual proposta estar restrita aos pacientes com FCN clássica e leve, não foram apresentadas novas e robustas evidências ou argumentos. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do dicloridrato de sapropterina para fenilcetonúria (FCN).

Apreciação inicial do Sofosbuvir/velpatasvir para Hepatite C

A apresentação foi realizada pela professora e pesquisadora que iniciou a apresentação do relatório do sofosbuvir + velpatasvir para o tratamento da hepatite C, genótipos 1 a 6. O objetivo do relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pelo laboratório, no caso o demandante, no intuito de avaliar a eficácia e segurança da sofosbuvir + velpatasvir no tratamento de pacientes com hepatite C crônica pangenótipo. Ressalta-se que 60% a 85% dos pacientes em cronificação da hepatite aguda, cronificam e, desses, 20% evoluem para cirrose e 1% a 5% desses evoluem para câncer hepático, e isso faz com que eles necessitem de um transplante de fígado a longo prazo. Ressalta-se que no Brasil existem entre 1,4 milhões e 1,7 milhões de pessoas com hepatite C, uma estimativa de incidência de 10 mil casos novos por ano, e uma meta de tratamento de 65 mil pessoas por ano. Observa-se que são seis genótipos principais. Os principais, A e B, juntos, somam 64% de todos os casos existentes. A indicação do sofosbuvir + velpatasvir é para os seis genótipos; observa-se que a indicação é um pouco diferente dos outros medicamentos apresentados anteriormente, pois os anteriores apresentavam genótipos específicos. Ressaltou-se que os tratamentos têm diferentes combinações de medicamentos, isso, dependendo da infecção, observa-se o paciente tem ou não cirrose associada, o tipo de cirrose, e o tempo de tratamento para cada infecção também varia muito. Representante da empresa informou que a proposta do sofosbuvir + velpatasvir é para tratamento em 12 semanas, para todos os subgrupos de pacientes, independentemente da concomitância ou não cirrose e do genótipo. Foi apresentada avaliação econômica,

com razão de custo efetividade incremental. Os estudos utilizados foram meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. O demandante propôs uma análise de custo-minimização, que foi considerada adequada pela equipe técnica. No impacto orçamentário, os custos considerados foram o de aquisição dos medicamentos no tratamento previsto para 65 mil pacientes por ano. Falou sobre as opções de tratamento que existem e os custos desses tratamentos. Apresentou também a comparação de preços propostos pelos demandantes das últimas incorporações em relação aos quatro últimos medicamentos. Ao concluir a apresentação, a pesquisadora falou que os estudos se limitam a 12 semanas e a segurança entre os medicamentos é semelhante, pois todos apresentam o mesmo perfil de segurança. **Recomendação:** Tendo em vista o apresentado, os membros do Plenário concluíram que o tema deverá ser discutido na próxima reunião da CONITEC após informações adicionais.

Apreciação inicial do PCDT de Hepatite C

O tema foi apresentado por médica infectologista. A especialista explanou sobre a proposta de atualização do PCDT. Enfatizou a importância da proposta de atualização, pois guarda consonância com a proposta de eliminação de hepatite no Brasil. Informou que o objetivo da atualização é simplificar os esquemas iniciais e de retratamento dos pacientes, a incorporação de novas tecnologias especificamente para os grupos que não estão contemplados e estratégias de redução de investimento sem comprometer a efetividade e segurança do tratamento. Mostrou gráfico que resume as diferentes incorporações realizadas pelo Ministério da Saúde nos últimos anos (seis medicamentos) para Hepatite C e disse que cada uma dessas etapas de incorporação visou a atingir segmentos específicos dos pacientes, agregando algum benefício, contemplando segmentos não contemplados nos esquemas prévios. Assim, hoje existem cerca de cinco esquemas distintos para os diferentes genótipos, o que para o profissional da saúde pode ser simples de entender, mas não para o paciente. Por isso, essa estratégia está sendo revista. Ressaltou que o esquema sofosbuvir/daclatasvir tem outras vantagens também, pois na medida em que se utiliza um único esquema em todo o país, facilita a compreensão do médico prescritor, facilita a capacitação dos médicos ainda não afeitos ao tema e facilita a distribuição logística desse medicamento, sendo este esquema uma das alternativas elencadas no último guia publicado pela Organização Mundial da Saúde. Assim, a proposta deste PCDT é simplificar os esquemas e incorporar algo que traga alguma vantagem para os pacientes, deixando a combinação de sofosbuvir/daclastavir como combinação prioritária. Essa simplificação é a primeira parte da atualização do Protocolo, e a segunda parte seria a possibilidade de atualização dos esquemas para os pacientes com falha dos esquemas prévios. A ideia é utilizar para os indivíduos tratados com inibidores de NS5A o glecaprevir associado ao sofosbuvir. Em um esquema para a falha terapêutica,

para a maioria dos indivíduos e exclusivamente para os indivíduos cirróticos descompensados, há possibilidade de utilizar o sofosbuvir/velpatasvir. Especialista informou que no caso do sofosbuvir + velpatasvir, particularmente os renais avançados, não podem utilizá-lo. Ressaltou ainda que, em relação aos pacientes renais crônicos, propõe-se que possam ser integralmente tratados com a combinação de 3D que é disponível. Poderiam ser utilizados para os pacientes com genótipo 1, no sentido de suprir essa necessidade. E os outros genótipos ficariam apenas com a combinação sofosbuvir + daclatasvir, que já é o que acontece hoje no PCDT. A proposta é simplificar os esquemas utilizando só sofosbuvir + daclatasvir, gerando economia. A taxa de falha em seu pior cenário é de 6%, fazendo-se uma média ponderada da resposta do genótipo 1 com o genótipo 3. Isso leva a cerca de 4,8 mil casos de falha. Falou ainda que existe uma tarefa enorme, que é tratar 50 mil pessoas ao ano. Para isso, deve-se utilizar todos os recursos possíveis e todas as unidades de serviços possíveis. Nessa linha, o departamento já está trabalhando, identificando os serviços para a linha de cuidado estabelecida e a capacitação das pessoas, destacando que existem duas situações: casos iniciais e casos de falha terapêutica, e dentro dos iniciais existe uma única exceção, os renais crônicos. Ressaltou ainda que o pedido de incorporação é para todos os genótipos. Conclui informando que não existe esquema 100% para todos os cenários. **Recomendação:** Tendo em vista o apresentado e ainda a necessidade de ajustes, os membros do Plenário concluíram que a proposta de atualização de PCDT deverá ser discutida novamente na próxima reunião da CONITEC.

Apreciação inicial da distração osteogênica para tratamento de deformidades crânio e buco-maxilo-faciais congênitas ou adquiridas

Foram realizadas duas apresentações. A primeira, feita por professor especialista no assunto, que iniciou a apresentação falando sobre as deformidades crânio e buco-maxilo-faciais congênitas ou adquiridas, além de informações sobre a distração osteogênica para crianças que ainda não foram traqueostomizadas. Ressaltou que a distração preveniu a traqueostomia em 91% das vezes, conforme meta-análise de 178 artigos, mostrando que, da mesma forma, num primeiro momento, a traqueostomia pode ser uma condição de baixo custo, pois uma cânula custa muito pouco e a maior parte dos cirurgiões está habilitada a fazer uma traqueostomia. No entanto, a criança traqueostomizada normalmente não reverte este procedimento antes de dois anos, situação que aumenta os custos hospitalares de retorno e os custos da família. Ao comparar num primeiro momento com a distração osteogênica, há melhora no desconforto respiratório e a criança não fica canulizada ou traqueostomizada. Essas informações foram extraídas de um estudo americano que mostra uma redução nos custos finais, quando se considera para o paciente traqueostomizado a quantidade de retornos, as trocas de cânulas, sem contar com as comorbidades que podem existir de estenose traqueal na via aérea desses pacientes. Em estudos realizados pela equipe

técnica em pacientes tratados conservadoramente, esses pacientes vão evoluir durante o crescimento com micrognatia. Então, se o paciente não se submeter à distração num primeiro momento, futuramente vai precisar de osteotomia e de cirurgia ortognática. Observou-se que 83% dos pacientes, em um período de seis anos, mantiveram um perfil facial convexo com um retroposicionamento, uma micrognatia bastante acentuada. Informou que naquelas situações que há a necessidade de se recorrer à cirurgia, os estudos mostraram que a distração permite uma decanonização de até 80% dos pacientes, uma realidade muito próxima, pois a traqueostomia é uma cirurgia de ampla atuação. O representante também falou sobre como é realizado o procedimento para a inserção da distração osteogênica e em suas considerações finais ressaltou que o procedimento é a única alternativa para uma população de pacientes, especialmente pediátrica. Após apresentação os membros do Plenário discutiram sobre os aspectos da doença e do procedimento. Em um segundo momento, técnico do DGITS deu início a apresentação sobre os aspectos econômicos da tecnologia, tanto o estudo econômico quanto a de impacto orçamentário. O cenário mais adequado para avaliar o estudo de custo e a efetividade da tecnologia na perspectiva do SUS foi o estudo de custo-efetividade. Falou também das possíveis complicações pós-cirúrgicas. Versou que as taxas recidivas e as complicações cirúrgicas e observou que, para os pacientes submetidos a osteotomia sagital bilateral, a taxa de relapso foi consideravelmente alta. **Recomendação:** Tendo em vista o apresentado e ainda a necessidade de ajustes, os membros do Plenário decidiram que o tema deverá ser discutido novamente na próxima reunião da CONITEC.

Apreciação inicial da empagliflozina para pacientes diabéticos tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida

O tema foi apresentado ao Plenário por especialista no assunto. O objetivo do relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela demandante, sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da empagliflozina para adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular estabelecida, visando a avaliar a sua incorporação no SUS. Foram apresentadas as características clínicas da doença, sua epidemiologia, o tratamento indicado e o disponibilizado no SUS. A evidência atualmente disponível é baseada em um único ensaio clínico (EMPA-REG-OUTCOME), com nível de evidência alta e grau de recomendação forte a favor do medicamento, quando agrupados os pacientes dos grupos que o utilizaram e comparados ao placebo ativo. Os benefícios com o medicamento foram observados para o desfecho primário combinado [morte por causa CV, IM não fatal (excluindo o IM silencioso) ou AVC não fatal]. A avaliação dos três grupos inicialmente randomizados (empagliflozina 10mg, empagliflozina 25 mg e placebo) aponta que o desfecho primário combinado não mostrou significância estatística. O especialista destacou algumas limitações importantes que foram identificadas ao longo do

dossiê apresentado pelo demandante e posteriormente adicionou informações sobre a análise econômica. Em seguida, membro técnica apresentou as opções terapêuticas disponíveis no horizonte tecnológico para a condição clínica. Após as apresentações, o Plenário discutiu sobre o assunto. **Recomendação:** Os membros presentes recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da empagliflozina, para adultos com DM2 com doença cardiovascular estabelecida.

Apresentação de Consulta Pública do tema: Detecção da galactosemia no teste do pezinho para Deficiência de galactose-1-P-uridil transferase

Trata-se da apresentação dos resultados da Consulta Pública nº 25/2018, realizado por médica especialista, que falou sobre as características clínicas, diagnóstico e tratamento da doença. Trouxe ainda informes sobre a mortalidade no Brasil, em 2016, de crianças aos 2 meses de vida, associado ao atraso do diagnóstico. Ressaltou ainda a importância do diagnóstico precoce e o tratamento, para que, desta forma, se evitem consequências neonatais, como por exemplo o atraso mental, o atraso hormonal e inclusive o atraso motor. Após explanações sobre a doença, houve a apresentação sobre os resultados da consulta pública. Foram recebidas 14 contribuições de experiência ou opinião. Observou-se que a maioria das contribuições recebidas foram de profissionais da saúde, sendo 13 contribuições do público feminino, que discordaram totalmente, ou seja, 86% dessas contribuições não concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, entretanto, uma das contribuições recebidas foi concordante. Observou-se que houve a participação de vários Estados do Brasil, porém a maioria das manifestações foram advindas da região Sul e Sudeste. Após apresentação dos resultados das contribuições à consulta pública, os membros do Plenário discutiram sobre o tema. **Recomendação:** Os membros do Plenário deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da Detecção da galactosemia no teste do pezinho para deficiência de galactose-1P-uridil transferase.

Apresentação de Consulta Pública do tema: Detecção da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em papel-filtro no teste do pezinho para Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

A demanda foi apresentada por especialista técnica. A consulta pública foi realizada entre os dias 25/05/2018 a 13/06/18. Foram 8 contribuições no formulário técnico-científico e 20 contribuições de opinião/experiência, a maioria de profissionais da saúde, mulheres e das regiões Sul e Sudeste. A maioria discordou da recomendação preliminar da CONITEC, porém sem apresentar evidências que justifiquem a discordância. **Recomendação:** Os membros do Plenário decidiram manter, por unanimidade, a recomendação inicial de não incorporação por não haver novas evidências sobre o tema.

Apresentação de Consulta Pública do tema: Evolocumabe para Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

A tecnologia foi submetida à apreciação inicial com recomendação desfavorável à incorporação, durante a 62ª Reunião da Conitec realizada nos dias 06 e 07 de dezembro de 2017. A Consulta Pública (CP) nº 01/2018, que ficou disponível entre 18 de janeiro de 2018 e 06 de fevereiro de 2018, foi apresentada pela representante do grupo colaborador parceiro da CONITEC. A tecnologia é especificamente para uso por pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A recomendação inicial do Plenário foi não favorável à incorporação. A Consulta Pública recebeu um total de 55 contribuições, sendo 34 (61,81%) de experiência pessoal e opinião e 21 (38,18%) de cunho técnico-científico, 48 pessoas físicas e 07 jurídicas. Do total das 55 contribuições recebidas 52 (94,5%) foram contra a recomendação de não incorporação, enquanto 3 (5,5%) a favor da recomendação. Foi apresentado o perfil dos participantes, sendo em primeiro lugar (25%) profissionais da saúde, em segundo (13%) familiares, amigos ou cuidadores de pacientes com a doença e, em terceiro (7%), pacientes. Em relação ao perfil dos participantes que responderam as contribuições no formulário de experiência e opinião, 31(61%) foram do sexo feminino, com idade média em torno de 50 anos. As contribuições foram 41% da região sudeste, 35% nordeste, 12% norte e 12% sul; 23% de pacientes, 42% de familiares, amigos ou cuidador de paciente, 8% de profissionais da saúde e 10% interessados no tema. Das contribuições que foram a favor da decisão, nenhum declarante preencheu os campos abertos. Das 21 contribuições técnico-científicas recebidas, 17 foram de profissionais da saúde, 2 de sociedades médicas, 1 de instituição de saúde e 01 da empresa fabricante da tecnologia avaliada. Referente ao perfil desses participantes: 65% do sexo masculino, com idade em torno de 50 e 55 anos, 76% da região sudeste, 19% sul e 5% nordeste. Em resumo, os argumentos que foram contra a recomendação inicial de não incorporação pontuaram: i) “que a patologia acarreta importante morbidade e mortalidade aos portadores”; ii) “pacientes com essa patologia não atingem os objetivos terapêuticos com uso da medicação atualmente disponível no SUS”; iii) “o evolucumabe é comprovadamente eficaz no tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica”; iv) “como sugestão para questão de elegibilidade para recebimento da medicação em caso de incorporação, a maioria das contribuições técnicas recomendavam contra critério estritamente genético”. Algumas contribuições pontuaram que há critérios clínicos já bem estabelecidos para diagnóstico da doença e que a dispensação do medicamento poderia ser condicionada ao preenchimento desses critérios e a valores persistentemente elevados de LDL-C mesmo com o uso de medicamentos atualmente disponíveis, sendo aqueles pacientes que ficam resistentes ao tratamento usual. Houve uma menção à atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os estudos citados não são especificamente sobre pacientes com Hipercolesterolemia Familiar, mas informam sobre benefício de uso inibidores de PCSK9 em

pacientes já em uso de hipolipemiantes. O demandante apresentou uma nova proposta de preços foram recalculadas as análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Ao final da apresentação, membro do Plenário fez questionamentos a recomendação inicial da CONITEC. Comentou-se que a incerteza continua a mesma. Concluiu-se que é importante sempre pensar nas práticas preventivas, como realizar atividade física, alimentação saudável e combate à obesidade. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Apresentação da consulta pública do tema: PCDT para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)

Apresentação de retorno de consulta pública foi realizada por técnico da área de assistência e tratamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Foi informado que a consulta pública teve 30 contribuições, sendo a maioria delas de profissionais da saúde, 3 de especialistas no tema, 4 de pacientes e 3 de pessoas jurídicas. De uma maneira geral, 47% avaliaram por muito boa, 40% boa e 3% regular, não havendo nenhuma avaliação classificada como ruim ou muito ruim. Foi relatado que a grande maioria das contribuições foi relativa ao texto e de linguagem dentro do PCDT e que não houve contribuições que mudassem de maneira impactante as recomendações do PCDT. Foram solicitadas informações sobre PrEP e PEP inseridas no manual e acrescentados *links* para facilitar o acesso das pessoas às informações já nele contidas. Foi solicitado que fossem fortalecidas as ações de prevenção e promoção quanto à abordagem de saúde sexual, contudo o protocolo traz um capítulo novo de discussão e debate sobre o assunto, atendendo às solicitações apresentadas na consulta pelos profissionais. Houve uma sugestão para a utilização de apenas uma tecnologia nos testes não treponêmicos, porém não é possível utilizar só diluição ou titulação de uma maneira única. Sugeriram retificações na idade para utilização da vacina da HPV e indicação da vacina hepatite A, para homens que praticam sexo com homens também inclusa na nota informativa e já incorporada dentro do PCDT. Acrescentar a informação que já era descrita no protocolo e foi incorporada no fluxograma, de que é preciso evitar a infecção e reinfecção de seus parceiros e reforçar que indivíduos sintomáticos para sífilis e com testes treponêmicos positivos sejam tratados imediatamente. Além disso, foi feito um pedido de reforçar a solicitação de exames nas parcerias sexuais de gestantes e a inclusão do pré-natal do homem no protocolo que foi incorporado também no texto. Foram feitas sugestões sobre os critérios de notificação para a sífilis que já estavam no texto e um pedido referente à aplicação da penicilina em transexuais por conta dos silicoes industriais, porém a aplicação na região dos músculos deltóides pode ocasionar efeitos adversos. Também foram feitas sugestões para a inclusão da vacina do HPV para

todas as faixas etárias, porém não há evidência para essa indicação. Outro ponto no caso de violência sexual foi de maior detalhamento a respeito da sífilis, com o uso da penicilina em uma dose logo após a ocorrência e a aplicação das três doses somente após diagnóstico. Também foi citado sobre o fato de que o uso de medicamentos antiretrovirais tem diminuído o uso de preservativos, porém as evidências mostram o contrário. **Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização PCDT para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST).

Informações adicionais sobre riociguat para Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente

Por indisponibilidade de tempo para a apresentação do tema, ficou adiada a sua apreciação para próxima reunião.

Apreciação inicial do PCDT de artrite psoriática

Por indisponibilidade de tempo para a apresentação do tema, ficou adiada a sua apreciação para próxima reunião.

Apreciação inicial do PCDT de espondilite anquilosante

Por indisponibilidade de tempo para a apresentação do tema, ficou adiada a sua apreciação para próxima reunião.