

Ata da 97ª Reunião da Conitec

Tendo em vista a pandemia da Covid-19 e as orientações de enfrentamento a esta doença estabelecidas pelo Ministério da Saúde, as reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 88ª, em formato integralmente virtual. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

Membros do Plenário – 5 de maio de 2021

Presentes: ANS, Anvisa, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES, SAPS, SCTIE, SESAI e SVS.

Ausentes: SE e SGTES.

Assinatura da ata da 96ª reunião da Conitec

Dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

Tecnologia: Dimesilato de lisdexanfetamina.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) no SUS. Os membros da Conitec, para a tomada de decisão, consideraram o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo de 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 19/2021: Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 19/2021: Feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

ATA: Comentou-se inicialmente que o Ministério da Saúde ainda não dispõe de Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de TDAH. Observou-se que a utilização do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH fora avaliada pela Comissão com recomendação final não favorável à incorporação. Foram recebidas



ao total 67 contribuições, das quais 13 por meio do formulário para contribuições técnico-científicas e 54 pelo formulário de experiência e opinião. Em 74% das contribuições havia manifestação de concordância com a recomendação preliminar da Comissão e em 20% delas a posição foi discordante. Em relação às contribuições técnico-científicas, não foram identificadas novas evidências que pudessem modificar a recomendação inicial da Comissão. Foram apresentadas as ideias principais dos argumentos submetidos à consulta pública por meio desse formulário, as quais são as seguintes: o medicamento seria eficaz; a incorporação aumentaria o acesso; o medicamento é de alto custo; há judicialização para a aquisição do medicamento; e seu uso estaria relacionado a uma melhor qualidade de vida. Foi apresentada nova análise de impacto orçamentário, desconsiderando taxas aplicadas na análise anterior apresentada no relatório inicial, para restringir o número de indivíduos elegíveis. Essas taxas se referiam aos indivíduos que já estariam diagnosticados e em tratamento no Brasil e aos contraindicados ao tratamento com esse medicamento. Aplicando taxas mais conservadoras ou desconsiderando-as, o impacto orçamentário aumentou significativamente. Uma vez que não foram apresentadas novas evidências que pudessem alterar a recomendação preliminar manteve-se a decisão de não incorporar o medicamento para a indicação solicitada. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde de dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 605/2021

Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.

Tecnologia: Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI).

Indicação: Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.

Origem da Demanda: Incorporação

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, dia 04 de março de 2021, recomendou, por unanimidade, a não incorporação no SUS do TAVI para tratamento de pacientes com estenose aórtica grave inoperáveis. Considerou-se que, apesar das evidências que suportam o benefício clínico da intervenção, os dados econômicos de relação

de custo-utilidade incremental e do impacto orçamentário são desfavoráveis. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 15/2021: Disponibilizada no período de 10/03/2021 a 06/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 15/2021: Feita por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologia do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

ATA: Foram 17 (dezesete) contribuições, sendo 13 (treze) pelo formulário técnico-científico e quatro pelo formulário de experiência ou opinião. Os principais temas das contribuições foram em relação à eficácia e segurança do TAVI; em relação às práticas clínicas que incluem o TAVI; uma nova proposta de preço e compartilhamento de risco pela empresa Boston Scientific do Brasil; e questionamentos sobre a análise econômica, pela Edwards Lifesciences. A Boston Scientific do Brasil apresentou um novo dossiê, porém os pacientes dos estudos são de baixo risco, o que não está de acordo com a população proposta para incorporação; além disso, a nova proposta oferece um valor de prótese de R\$ 65.000,00, marca-passo em até 30 dias e logística de distribuição. Contribuições do fabricante Edwards Lifesciences não consideram que as análises são realizadas por custo-utilidade. Os pacientes em tratamento clínico, apesar de terem alto índice de hospitalização, não implicam em custo elevado uma vez que não se submetem a procedimentos. Os pacientes que têm acesso somente ao tratamento clínico têm probabilidade de internação baixa, de somente 7%, acarretando ao longo de 60 meses um custo de R\$ 8.160,00; enquanto os pacientes que tiveram TAVI têm uma percentagem de internação menor do que 2%, porém com um custo inicial muito alto. A internação contribui muito pouco para o valor total do impacto em cinco anos. Os pacientes que tiveram TAVI apresentam alta taxa de Acidente Vascular Cerebral (AVC) no primeiro mês, que se reduz ao longo do tempo, enquanto que, para os pacientes que se submeteram somente ao tratamento clínico, a taxa de AVC aumenta ao longo do tempo; porém a alta taxa de AVC no primeiro mês dos pacientes com TAVI não compensa o aumento da taxa de AVC dos pacientes sob tratamento clínico durante os cinco anos. O modelo econômico considerou que o TAVI está associado com insuficiência renal, que o TAVI acarreta um maior número de AVC nos ciclos iniciais e que cada estado de saúde tenha uma utilidade particular. Analisando a utilização do TAVI em comparação com o tratamento clínico, tem-se que o incremento no QALY é de 0,6, uma vez que o QALY dos pacientes com acesso ao TAVI foi de 1,45 e o dos pacientes com tratamento clínico foi de 0,85, considerando os pacientes que tiveram sobrevida e os que morreram ao longo dos cinco anos. Considerando o “custo do óbito”, o valor estimado para o ICER foi de R\$ 188,842/QALY. O modelo de Análise de Impacto Orçamentário incluiu aspectos relacionados à capacidade dos serviços em atender os pacientes que aguardariam em fila para a realização do procedimento, razão pela qual a



mortalidade conforme abordada pelo modelo incluiu os pacientes que estavam na fila de espera para o procedimento e que nela faleciam, sem o acesso efetivo à tecnologia. Há alta taxa de mortalidade para ambos os tratamentos ao longo de cinco anos, sendo de 98% para os pacientes sob tratamento clínico e de 74% para os pacientes com TAVI. O estudo apresentou o ganho em qualidade de vida como sendo de 0,94 em cinco anos. Considerando um PIB per capita de R\$ 35.172, o valor da prótese considerado como sendo custo-efetivo para o Sistema em um suposto limiar de três vezes o PIB per capita seria de R\$ 35.507,08. O impacto orçamentário seria de R\$ 461.136.556,93 ao longo de cinco anos. Foi discutido o compartilhamento de risco, que não cabe no caso de procedimento, que não faz referência à marca da prótese, e que a compra é realizada pelo hospital, e não de forma centralizada pelo Ministério da Saúde. Foi discutido que o impacto orçamentário e o QALY são influenciados pela condição do paciente, visto que o QALY basal de pacientes inoperáveis já é baixo. Há um estudo clínico que aponta para o incremento do QALY em 1,3, considerando o horizonte de tempo de vida. Foi sugerido melhorar a expectativa de vida dos pacientes inoperáveis, simular outros cenários e usar pacientes intermediários. Os pacientes inoperáveis têm uma melhora de qualidade de vida com o uso de TAVI, devendo-se considerar o TAVI como uma alternativa à cirurgia, que tem um risco alto. Foi esclarecido que no momento atual há seis empresas que fornecem o produto. As evidências apresentadas foram favoráveis, tendo em vista que há um aumento da sobrevida dos pacientes e melhora na sua qualidade de vida. Há sugestão de incorporação no valor que é custo-efetivo, dentro de um limiar de custo-efetividade considerado arbitrariamente como sendo de três PIB per capita. A expectativa é a de que nos processos de compra as empresas participem em livre e ampla concorrência, e que, portanto, haveria a tendência de baixa dos preços. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar que o procedimento fosse aprovado condicionado ao máximo valor custo-efetivo apontado na análise para o SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 606/2021.

Tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 ou mais anos).

Tecnologia: Tiotrópio.

Indicação: Tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 ou mais anos).

Origem da Demanda: Incorporação

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para a indicação avaliada. Para tomar a decisão, a Conitec considerou que há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida) e que a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde.

Consulta Pública (CP) nº 21/2021: Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 21/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Foram recebidas 1.195 contribuições, das quais 455 por meio do formulário para contribuições técnico-científicas e 740 pelo formulário de experiência e opinião. Na maioria das contribuições, declarou-se discordância da recomendação inicial da Conitec, citando-se como principal justificativa a discordância entre a recomendação e o que se preconiza em diretrizes de nacionais e internacionais para o tratamento desse estágio da doença. Pela análise das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião, pontuou-se que cerca de 50% dos participantes não declararam ter experiência com a tecnologia em avaliação. Sobre essas contribuições apresentou-se na reunião os aspectos positivos e negativos relacionados ao uso da tecnologia apontados pelos participantes. Em relação às contribuições técnico-científicas, destacou-se, no tocante às evidências clínicas, que os estudos recebidos já teriam sido contemplados no relatório ou estavam ilegíveis, mas que um estudo clínico controlado randomizado fora identificado e incluído pelos técnicos que elaboraram o relatório inicial. Entre essas contribuições, destacou-se a enviada pelo fabricante da tecnologia, em que foram apresentadas evidências clínicas demonstrando maior eficácia de tiotrópio em relação a placebo quando se avaliaram desfechos intermediários. Apresentou-se também um estudo de custo-efetividade com omalizumabe como comparador com os resultados apontando para uma dominância de tiotrópio em relação a esse medicamento quanto a todos os desfechos avaliados. Comentou-se que a comparação com omalizumabe não seria adequada, visto que a população indicada para o uso desse medicamento não seria a mesma indicada na pergunta de pesquisa do estudo para tiotrópio. Em seguida, apresentou-se uma meta-análise conduzida pelos técnicos



responsáveis pela elaboração do relatório na qual se acrescentou um estudo clínico controlado randomizado, já mencionado, que não fora contemplado no relatório inicial. Como resultado, identificou-se que para os desfechos avaliados não se demonstrou diferença estatística ou clínica significativa entre tiotrópio e placebo para todos os desfechos avaliados em todos os subgrupos desagregados por faixa etária. Comentou-se que a qualidade da evidência fora considerada moderada a baixa em função da presença de imprecisão e evidência indireta. Entretanto, em contribuições recebidas alegou-se que haveria uma diferença clínica significativa indicando maior efetividade relacionada ao uso de tiotrópio em relação a placebo e, por isso, os técnicos elaboraram uma análise de custo-efetividade. Importante destacar que no relatório inicial fora realizada uma análise de custo-minimização. Na análise de sensibilidade multivariada, demonstrou-se que em cerca de 50% das iterações o tiotrópio apareceu como mais caro e menos efetivo, corroborando a ideia inicial de que a análise de custo-minimização estaria adequada. Identificou-se também que a análise de impacto orçamentário apresentada no relatório inicial estaria superestimada, dado que nem todos os indivíduos que utilizam doses moderadas a altas de corticosteroide inalatório e agonistas beta de longa duração seriam elegíveis para fazer o uso de tiotrópio. Utilizando uma taxa de 40% de elegibilidade, obteve-se um impacto orçamentário menor do que R\$ 255 milhões em cinco anos. O plenário observou também que a amplitude das taxas de difusão utilizadas no estudo estaria muito grande, o que poderia prejudicar a programação do quantitativo a ser adquirido pela área de assistência farmacêutica. Em seguida, uma representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) fez uma apresentação apontando que nas diretrizes nacionais e internacionais preconiza-se o uso de tiotrópio para o tratamento desse estágio da asma. Depois comentou que a metodologia utilizada na busca por estudos apresentada no relatório inicial fora restrita aos corticoides inalatórios budenosida e formoterol, o que teria prejudicado a recuperação de artigos em que outros corticoides foram avaliados. Dada a possibilidade de intercambialidade entre eles, alegou-se que alguns estudos relevantes teriam sido excluídos da análise inicial. A representante apresentou estudos em que se utilizavam associações com outros corticoides inalatórios, sugerindo que o uso do tiotrópio estaria associado a um maior benefício clínico. Após a apresentação, a técnica que elaborou o relatório comentou que esses estudos já teriam sido considerados nas meta-análises apresentadas e que, a depender do desfecho que se avaliasse, os resultados poderiam ser interpretados de maneira diferente, de forma que, ao considerar somente desfechos intermediários, o uso do medicamento poderia estar associado a um maior benefício clínico. Entretanto, essa diferença não se demonstraria para desfechos finalísticos e que, portanto, a análise inicial estaria correta. Em seguida, um membro da Conitec

solicitou que fossem realizados estudos para sistematizar as informações clínicas e econômicas provenientes do uso de medicamentos incorporados no SUS para que se pudesse utilizar essas informações no momento da decisão. Dada a contraposição de resultados provenientes do relatório inicial e da apresentação da representante da SBPT, os membros da Comissão solicitaram que todos os pontos que geraram dúvidas deverão ser devidamente identificados no Relatório de Recomendação, que também deverá conter as devidas justificativas com o embasamento técnico que conduziram à decisão final da Comissão. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde de tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 607/2021.

Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 ou mais anos.

Tecnologia: Benralizumabe e mepolizumabe.

Indicação: Tratamento da asma eosinofílica grave refratária.

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, em 04 de março de 2021, deliberou desfavoravelmente à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Foi considerado que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, esse tratamento é oneroso, resultando em impacto orçamentário elevado.

Consulta Pública (CP) nº 17/2021: Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 17/2021: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: Foram recebidas 787 (setecentos e oitenta e sete) contribuições, sendo 234 (duzentos e trinta e quatro) pelo formulário técnico-científico e 553 (quinhentos e cinquenta e três) pelo formulário de experiência ou opinião. Entre as técnico-científicas, 28% concordaram com a recomendação preliminar, 5% não concordaram nem discordaram e 67% discordaram. Os pontos mais citados foram: necessidade de ampliação das opções para tratamento da asma



grave; redução da utilização de serviços de saúde e mortes e seus custos financeiros e sociais; melhoria da qualidade de vida; necessidade de critérios para restringir a indicação; e redução do uso de corticosteroides e consequências associadas. Das participações que trataram da evidência clínica, 29 (vinte e nove) incluíram anexos, sendo seis arquivos com protocolos nacionais ou internacionais de tratamento que recomendam estes fármacos para a condição em pauta; 17 (dezessete) artigos científicos (sete já estavam incluídos no Relatório de Recomendação inicial) e seis arquivos com contribuições de empresas, sociedades médicas ou associações de pacientes. A Sanofi Medley questionou a não inclusão do dupilumabe na análise. Foi respondido que a reunião que definiu a pergunta de pesquisa ocorreu em março de 2019, antes do registro do dupilumabe, em fevereiro de 2020. Foi informado que as participações de sociedades médicas, fundação e associações de pacientes na CP produziram extensas contribuições, que destacaram: a necessidade de tratamentos para os diferentes fenótipos da asma grave; recomendações de outras diretrizes; questionamentos acerca de termos e definições no Relatório; apresentação de novas evidências, que não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa; e questões relacionadas à avaliação econômica (AE). A GSK, fabricante do mepolizumabe, anexou um dossiê completo com alguns estudos (um já estava inserido no Relatório e os demais não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa) e discutiu aspectos sobre o perfil dos pacientes, a elegibilidade para as terapias com imunobiológicos e as recomendações de diretrizes de tratamento e de algumas agências de avaliação de tecnologias em saúde que incorporaram o mepolizumabe. A AstraZeneca, fabricante do benralizumabe, anexou documento contendo informações adicionais sobre a asma e o benralizumabe, necessidades não atendidas e avaliações sobre o conteúdo do Relatório, além de alguns estudos (alguns já estavam incluídos no Relatório e os demais não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa). As participações que trataram da avaliação econômica (AE) e do impacto orçamentário (IO) destacaram: elegibilidade para utilização dos medicamentos, possível redução de custo ao SUS com tratamento de resgate, atendimentos médicos e hospitalização e questionamentos sobre o método de estimativa da população no IO. A GSK propôs uma redução de preço do mepolizumabe, de R\$ 2.907,87 (dois mil e novecentos e sete reais e oitenta e sete centavos) para R\$ 1.500,00 (um mil e quinhentos reais), impactando no custo anual de tratamento, de R\$ 37.802,31 (trinta e sete mil oitocentos e dois reais e trinta e um centavos) para R\$ 19.500,00 (dezenove mil e quinhentos reais). A AstraZeneca destacou que não foi considerada a redução do número de doses de benralizumabe a partir do segundo ano de tratamento, o que reduziria o custo anual de R\$ 74.187,68 (setenta e quatro mil e cento e oitenta e sete reais e sessenta e oito centavos) para R\$ 60.277,49



(sessenta mil e duzentos e setenta e sete reais e quarenta e nove centavos) e propôs uma nova estimativa populacional. Foi elaborado novo IO, considerando ajustes populacionais, cerca de 2.800 (dois mil e oitocentos) anuais, e custos de tratamento. Os valores variaram de aproximadamente R\$ 110.000.000,00 (cento e dez milhões de reais) a cerca de R\$ 275.000.000,00 (duzentos e setenta e cinco milhões de reais) ao final de cinco anos em provável incorporação de mepolizumabe. Com provável incorporação de benralizumabe, a variação foi de aproximadamente R\$ 360.000.000,00 (trezentos e sessenta milhões de reais) a cerca de R\$ 890.000.000,00 (oitocentos e noventa milhões de reais) ao final de cinco anos. No cenário de incorporação das duas tecnologias, os valores variaram de aproximadamente R\$ 235.000.000,00 (duzentos e trinta e cinco milhões de reais) a cerca de R\$ 582.000.000,00 (quinhentos e oitenta e dois milhões de reais) ao final de cinco anos. As variações nestes valores dependeram do percentual de difusão (30% a 100%) das tecnologias. Como limitações, foram pontuados a nova estimativa populacional, o uso restrito de custos dos medicamentos e a incerteza da demanda nacional. A AstraZeneca enviou uma proposta da realização de um estudo de vida real, em caso de incorporação do benralizumabe, com o objetivo de avaliar as taxas de exacerbações e hospitalizações. Entre as contribuições de experiência ou opinião, 35% concordaram com a recomendação preliminar (apenas em uma foi possível constatar uma real concordância), 4% não concordaram nem discordaram e 61% discordaram. A maioria foi de pessoa física, e os profissionais da saúde apresentaram maior número de participações, seguido por pacientes. Como aspectos positivos da tecnologia, foram destacadas a diminuição das exacerbações, das idas ao pronto-socorro, das hospitalizações, do uso de corticosteroide e da ausência no trabalho, além da melhora na qualidade de vida e na respiração. Como aspectos negativos, foram destacados o preço elevado, a dificuldade de acesso, a necessidade de aplicação subcutânea e as reações cutâneas neste local. Na sequência, a representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) declarou o seu conflito de interesses e discorreu acerca da asma grave e do quanto estes pacientes utilizam o sistema de saúde, dos avanços na compreensão da fisiopatologia da inflamação e do surgimento de fármacos que atuam especificamente nos mediadores inflamatórios ou nos seus receptores, como é o caso do mepolizumabe e do benralizumabe, que agem na via da interleucina-5 (IL-5), e do percentual de pacientes com asma grave eosinofílica não controlada que são realmente elegíveis para o tratamento com estes imunobiológicos, correspondendo a cerca de 0,8% dos pacientes com asma no Reino Unido. Considerou que as evidências apresentadas no Relatório são robustas, mas apresentou dois estudos observacionais realizados no Reino Unido que apontaram redução nas exacerbações e no uso de corticoides orais entre os usuários de mepolizumabe e benralizumabe. Destacou que



a pergunta de pesquisa no Relatório não considerou, especificamente, a população com asma alérgica eosinofílica grave não controlada. Enfatizou que o uso de beta-adrenérgico de longa ação mais corticoide inalatório disponível no Componente Especializado é o tratamento padrão para asma grave e que nem todos estes pacientes possuem indicação para utilizar mepolizumabe ou benralizumabe. Estimou que o número de elegíveis seria de aproximadamente 8.000 (oito mil) pacientes no Brasil, considerando as limitações de se extrapolar dados epidemiológicos internacionais. Por fim, comunicou que a SBPT se posiciona a favor da incorporação de benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica refratária em pacientes com idade de 18 ou mais anos. Posteriormente, o Plenário discutiu questões como: (i) a possibilidade de perda de eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe ao longo do tempo de uso, momento em que foi informado que existem estudos sugerindo que não; (ii) as duas tecnologias avaliadas agem na via da IL-5, mas que não foram encontrados estudos que as comparassem; (iii) as evidências são de alta qualidade e foram favoráveis ao benralizumabe e ao mepolizumabe, no que tange à redução de exacerbações e internações hospitalares; (iv) a ausência de nova AE considerando os novos custos de tratamento com as tecnologias; (v) a nova estimativa populacional de elegíveis ao uso de benralizumabe e mepolizumabe, inferior àquela projetada na apreciação inicial; e (v) que o novo IO apresentou redução nos valores estimados, após novos parâmetros populacionais e de custos, que se basearam nas contribuições da CP e sugerem incertezas quanto ao número real destes pacientes. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde e recomendar a não incorporação do benralizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Consideraram-se as evidências de boa qualidade da eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe quanto à redução nas exacerbações e nas internações hospitalares; a nova projeção de pacientes elegíveis para o tratamento com estes medicamentos; a redução de preço proposta pela empresa para o mepolizumabe durante a consulta pública; e o novo impacto orçamentário estimado após os novos parâmetros populacional e de custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 608/2021.



Flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

Tecnologia: Flucitosina.

Indicação: Meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a flucitosina associada à anfotericina B possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B.

Consulta Pública (CP) nº 16/2021: Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 16/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Foram recebidas 80 contribuições, sendo 47 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 33 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Destas, 76 concordaram, uma não concordou nem discordou e três discordaram. Os assuntos mais citados foram: eficácia da flucitosina; diminuição da mortalidade; redução do tempo de tratamento e hospitalização; diminuição de complicações; redução dos custos hospitalares; oferta de uma alternativa terapêutica mais eficaz; relevância da incorporação da flucitosina; alinhamento com as recomendações da OMS e de outras diretrizes internacionais; e indisponibilidade da flucitosina no mercado brasileiro. Além disso, um membro da Conitec questionou sobre a aquisição e fornecimento do medicamento, se seria de responsabilidade dos próprios hospitais. Em seguida, uma técnica da SVS/MS esclareceu que a flucitosina será adquirida pelo próprio Ministério da Saúde e fornecida às instituições que tratam os pacientes após análise de cada caso. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não houve mudança em seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 609/2021.



Teste diagnóstico, point of care, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CrAg LFA) para detecção de infecção por Cryptococcus e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV).

Tecnologia: *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA)*.

Indicação: Diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*).

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, à sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste *point of care* de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA)* para rastreamento de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+ ≥ 200 células/mm³ e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+. O teste será adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e distribuído pela Secretaria de Vigilância em Saúde. Os membros do plenário concordaram, a partir das evidências apresentadas que o teste diagnóstico é custo-efetivo, tem baixo impacto orçamentário e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação na prática clínica, superando os testes já disponíveis, utilizados como comparadores. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 18/2021: Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 18/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: A técnica do DGITIS apresentou a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação do teste, seguindo de uma contextualização das evidências clínicas e econômicas. Decorrente da CP, foram recebidas 82 contribuições, sendo 45 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 38 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. No formulário técnico-científico apenas duas contribuições foram discutidas, uma vez que foram identificadas contribuições em branco (n = 20), de

experiência ou opinião, desprovidas de teor científico ou sem referência na literatura (n = 22) ou contribuição referente a outra Consulta Pública (n = 1), enviada por meio do formulário errado. Ambas argumentaram a favor da recomendação preliminar da Conitec e reiteraram a motivação acerca da evidência clínica da tecnologia com destaque para a elevada letalidade da criptococose, que poderia reduzir com a incorporação do teste, considerando a detecção precoce da infecção criptocócica. Já no formulário de contribuições de experiência ou opinião, um total de 38 contribuições foi recebida, no entanto, apenas 12 foram discutidas, uma vez que foram identificadas contribuições em branco (n = 16) ou contribuição referente ao conteúdo de outra Consulta Pública, aberta no mesmo período no *site* da Conitec (n = 10). Entre as contribuições analisadas, uma discordou e 11 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia. A contribuição que discordou da recomendação preliminar argumentou a favor da disponibilização do teste CRAG-LFA não apenas para PVHIV, mas para todos os pacientes suspeitos infectados por *Cryptococcus*. Por outro lado, as contribuições a favor da recomendação preliminar reiteraram alguns temas já discutidos no Relatório, relacionados às vantagens da incorporação do teste diagnóstico, a saber: otimização do tempo para o diagnóstico da doença e redução de gasto com recursos para tratamento; maior sensibilidade e especificidade; maior estabilidade do teste, sem necessidade de rede de frios; e viabilidade de implantação. Sete anexos foram recebidos com as contribuições; no entanto, cinco não contemplam a pergunta PICO de pesquisa, uma se trata de carta enviada pela Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, com parecer favorável à recomendação preliminar, e um estudo já contemplado no relatório de recomendação (Vidal et al., 2018). Após a apresentação do material, um membro do plenário sugeriu que o termo “rastreamento da infecção” fosse substituído no relatório por “detecção da infecção”, sob argumentação de que rastreamento se daria para toda a população, enquanto o segundo termo seria mais apropriado, considerando que a detecção seria para determinada população, preconizada na recomendação. Não foram feitos novos questionamentos e concluiu-se que não houve motivação para alterar a recomendação preliminar da Comissão. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do teste *point of care* de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para detecção de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+ ≥ 200 células/mm³ e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de

células CD4+, conforme Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 610/2021.

Tenofovir alafenamida (TAF) para tratamento da hepatite B.

Tecnologia: Tenofovir alafenamida Vemlidy®.

Indicação: Tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada.

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do tenofovir alafenamida para o tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada. Os membros do plenário concluíram, a partir das evidências apresentadas que o medicamento tem baixo impacto orçamentário e é conveniente para os pacientes previamente tratados com lamivudina, com resistência ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV). A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 20/2021: Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 20/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Foram recebidas 550 contribuições, sendo 64 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 486 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. As contribuições recebidas destacaram as vantagens clínicas do uso do TAF, considerando o aumento da proteção renal e óssea. Não foram adicionadas referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do tenofovir alafenamida

para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 611/2021.

Alfa-*l*glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT).

Tecnologia: Alfa-*l*glicosidase (MYOZYME®).

Indicação: Doença de Pompe de início tardio.

Origem da Demanda: Ampliação de uso para Doença de Pompe de início tardio.

Demandante: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, à 95ª Reunião Ordinária, no dia 3 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da alfa-*l*glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec entenderam que, apesar dos benefícios do tratamento, há grande fragilidade nas evidências a um custo alto de tratamento.

Consulta Pública (CP) nº 14/2021: Disponibilizada no período de 18/03/2021 e 06/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 14/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Inicialmente, a empresa demandante apresentou as considerações acerca da doença e da tecnologia em pauta. Médico especialista na doença apresentou os impactos da doença de Pompe no paciente, tais como, fraqueza muscular, perda de funções motoras, necessidade de suporte para deambular e elevada morbimortalidade. Pontuou que as causas mais comuns de mortes são insuficiência respiratória e complicações associadas. Segundo o médico, o impacto da doença pode promover a desestabilização da função pulmonar, o que pode influenciar na mortalidade. Após as considerações sobre a doença e o medicamento, o representante da Sanofi apresentou o novo preço proposto pela empresa, com um desconto de 22% do preço praticado em compras públicas e 49% do preço fábrica. De acordo com o representante, o impacto com o cenário atual com alfa-*l*glicosidase, em cinco anos, seria de R\$ 453.483.159,00. Foram reforçados alguns critérios de uso e interrupção do tratamento internacionais e o impacto orçamentário, caso fossem adotados esses critérios, hoje não estabelecidos no Sistema Único de Saúde (SUS). Com a adoção destes, haveria uma economia de cerca de R\$ 113 milhões de reais. Ao final, sintetizou os benefícios do medicamento com a possível ampliação de uso no SUS. Após as apresentações, o plenário questionou sobre a estabilização da função pulmonar e



se o novo preço seria para toda a população com doença de Pompe. Foi respondido que o medicamento estabiliza a função pulmonar, mas cada paciente responde de forma individualizada, visto que são diagnosticados em diferentes fases da doença, e progressões. Quanto ao preço, o representante da indústria explicou que este seria estendido também para pacientes com doença de Pompe de início precoce. Outro questionamento feito ao médico foi sobre se o mesmo já teve experiência com algum paciente que suspendeu a medicação. Ele explanou que na atualidade há barreiras na suspensão devido à falta de critérios estabelecidos em Protocolos. Foi discutido também o que seriam pacientes bons e maus respondedores ao medicamento. Apresentou-se que as respostas ao tratamento são definidas por desfechos do ensaio clínico, como capacidade vital forçada, teste de caminhada e capacidade de fazer exercícios.

Posteriormente, iniciou-se a apresentação das contribuições dadas à consulta pública, na qual foram recebidas 1.199 contribuições, sendo 222 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 977 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. A técnica apresentou que houve opiniões e relatos de experiência com o medicamento em tela e que todas as opiniões gerais foram desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec. Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes: à eficácia comprovada do tratamento; ao ganho na qualidade de vida; à modificação da história natural da doença; e a ser o único medicamento com registro para tratamento da doença. Pontuou que foram recebidas várias referências de artigos científicos, mas nenhuma foi adicionada às evidências por não atenderem à pergunta PICO ou em razão de já estarem incluídas no Relatório. Houve também a apresentação dos dados de impacto orçamentário com o novo preço proposto pelo demandante. Ao final, foram apresentadas as experiências positivas e negativas com o medicamento experimentadas por pacientes, familiar, amigo ou cuidador e profissional da saúde. Após a apresentação, os membros do Plenário discutiram sobre a população contemplada no impacto orçamentário, que a economia seria com os pacientes de doença de Pompe tardia e que com a redução do preço poderia haver uma redução maior se incluísse a população com Pompe de início precoce. Houve discussões sobre os critérios de interrupção do tratamento e sobre a fragilidade da premissa de economia com a ampliação de uso, pois este cenário poderia não ser a curto prazo devido ao processo de mudança da via judicial para a via Protocolo Clínico, bem como discussões sobre a custo-efetividade elevada à baixa qualidade das evidências. Os membros do Plenário concluíram que não foram adicionadas à consulta pública referências e argumentação suficiente para modificar a recomendação preliminar. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.



Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da terapia de reposição enzimática para o tratamento da Doença de Pompe de início tardio. A plenária entendeu que não houve evidências adicionais à consulta pública e não houve mudança nas conclusões observadas anteriormente para os desfechos considerados. A Conitec considerou que os benefícios apresentados nas evidências de eficácia são de baixa qualidade metodológica associada e confiabilidade além de ainda apresentar um alto custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 612.

Dicloridrato de sapropterina para tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos.

Tecnologia: Dicloridrato de Sapropterina.

Indicação: Tratamento da fenilcetonúria em pacientes acima de 5 anos de idade.

Origem da Demanda: Incorporação (Ampliação).

Demandante: BioMarin Brasil Farmacêutica LTDA.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário a Conitec, à sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do dicloridrato de sapropterina para fenilcetonúria em crianças acima de 5 anos de idade. Considerou-se que, após apreciação inicial do parecer técnico-científico, as evidências deixam dúvidas quanto ao benefício na efetiva melhora na qualidade de vida e em aspectos neuropsicológicos. Foi solicitado para a reunião seguinte um especialista no assunto para melhor entendimento dos benefícios da tecnologia. Além disso, em relação ao modelo econômico apresentado pelo demandante, há quantidade considerável de incertezas nos parâmetros utilizados na modelagem. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 22/2021: Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 22/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: A apresentação do demandante teve a participação de médicos especialistas e com experiência no atendimento de pacientes com fenilcetonúria, que relataram como é o atendimento desses pacientes, levantando a discussão sobre a dificuldade do acesso a comida e aos suplementos alimentares para o controle da doença e a importância da tecnologia em



aliviar a restrição alimentar que a doença acarreta. Além disso, também foi apresentado o quadro de paciente com alteração cognitiva e quanto se esperava que a tecnologia poderia ajudá-lo. A demandante “BioMarin” também apresentou nova proposta econômica, que aumentou o índice da RCEI, mas diminuiu o impacto orçamentário de forma significativa. Posteriormente, o técnico iniciou a apresentação, mostrando a descrição em tópicos principais das 2.098 contribuições, e fez uma breve explanação das respostas do demandante aos pontos levantados pelo relatório inicial. As contribuições de evidências anexadas já estavam incluídas no relatório ou não estavam adequadas ao contexto da pergunta PICO e, portanto, não houve adição de evidências além das já analisadas. O novo modelo econômico apresentado pelo demandante, com aumento da dose para 20mg/kg/dia e o teste de responsividade de dois dias com doação da sapropterina para realização do teste, alterou o RCEI para R\$ 1.516.506,09/QALY e gerou uma diminuição do impacto orçamentário incremental, variando entre os cenários de R\$ 100.551.356,00 a R\$ 186.047.459,45, ao longo de cinco anos. Além disso, foi apresentado o resumo das contribuições de experiências e opiniões, as quais podem ser resumidas nos tópicos de melhora da qualidade de vida por meio de um afrouxamento na dieta alimentar da vida social dos envolvidos com a doença, entre pacientes, familiares e cuidadores. Após ambas as apresentações, a plenária entendeu que não houve alteração nas evidências já discutidas e que, mesmo com a proposta econômica alterada a RCEI, se manteve em patamares elevados. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do dicloridrato de sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria acima de 5 anos de idade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 614/2021. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências serem de alta qualidade, os estudos são pequenos e com ênfase em desfecho intermediário. Desta forma, o valor incremental em relação ao benefício demonstrado ficou em valor elevado como demonstrado pela análise econômica.

Canabidiol 200mg/ml para tratamento de epilepsias refratárias da criança e do adolescente ao tratamento convencionais.

Tecnologia: Canabidiol isolado (THC < 0,2%).

Indicação: Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos.

Origem da Demanda: Incorporação.



Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário consideraram que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes e apresentaram benefício clínico questionável, aumento relevante de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Assim, os membros do Plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos estabelecidos.

Consulta Pública (CP) nº 12/2021: Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 31/03/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 12/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Iniciou-se a apresentação informando sobre a autorização de uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da RDC 327/2019, e que os produtos de cannabis não apresentam dados de comprovação de eficácia e segurança e que o prazo da autorização é de cinco anos improrrogáveis, além de que os preços dos produtos de cannabis não são regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e que não foram encontradas compras públicas de produtos de cannabis. O preço proposto para incorporação do frasco de 30mL de solução de canabidiol (200mg/mL) é de R\$ 1.850,41, gerando um custo anual médio de R\$ 74.865,00. Informou-se que já há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia e que 30% dos pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso. Estes pacientes têm como alternativa o tratamento cirúrgico ou a estimulação do nervo vago, de modo que o canabidiol seria uma alternativa para estes tratamentos. Foram avaliados três estudos randomizados de pacientes com síndromes raras e seis estudos observacionais. Os principais resultados apresentados foram: diminuição em 50% da frequência de crises epiléticas; frequência de eventos adversos; e frequência de interrupção do tratamento devido a eventos adversos. A avaliação econômica indicou benefício clínico para os pacientes, RCEI por crise evitada de R\$ 1,6 mil e QALY ganho de R\$ 3,6 milhões. Considerando o grau da incerteza das evidências, não se confirma o benefício clínico tanto para crises evitadas quanto para QALY ganho. O impacto orçamentário seria de R\$ 80 milhões no primeiro ano e R\$ 416 milhões em cinco anos. Apesar de reconhecer uma demanda não atendida, especialmente para pacientes com as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, houve uma série de questões que desfavorecem a incorporação, uma vez que a evidência disponível incluiu poucos pacientes, benefício clínico



questionável, aumento de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Foram recebidas 4.661 contribuições, sendo 779 pelo formulário técnico-científico e 3.882 pelo formulário de experiência ou opinião. Entre as contribuições técnico-científicas, 768 foram de pessoa física (84 pacientes, 117 familiar, amigo ou cuidador, 295 de profissional da saúde e 272 interessados no tema) e 11 pessoas jurídicas (7 empresas, 1 Secretaria Estadual de Saúde, 1 associação de pacientes e 2 outros). As contribuições de experiência ou opinião, foram 3.874 de pessoa física (468 pacientes, 860 familiares, amigos ou cuidadores, 358 profissionais da saúde e 2.168 interessados no tema) e 8 (oito) pessoas jurídicas (3 empresas, 3 de associação de pacientes e 2 outros). Chamou-se a atenção para a predominância de pessoas do sexo masculino, mais ainda notadamente em caso de uma tecnologia indicada para tratamento de crianças. Os argumentos contrários à incorporação podem ser sintetizados em: ausência de estudos clínicos com o produto, precedente de avaliação pela Conitec de produtos sem comprovação de eficácia e segurança junto à Anvisa, benefício superior de formulações que mantenham a composição original da planta (efeito comitiva), monopólio em caso de incorporação de produto único, custo do produto comparado à importação e produção domiciliar e subestimativa do tamanho da população-alvo. A argumentação favorável à incorporação apontou: a provável redução do preço com a entrada de novos produtores, expectativa de que fitoterápicos apresentariam menor frequência de eventos adversos, o entendimento de que as evidências científicas apresentadas seriam suficientes para comprovação de eficácia e segurança, a inclusão de estudos pré-clínicos e a suposta maior consistência e qualidade de um produto industrial. Foram recebidos relatos de experiências positivas e negativas com o canabidiol; dentre as positivas, destaca-se a diminuição da frequência de crises, redução de dor, melhora de humor; os efeitos negativos apontados incluem nenhum efeito adverso, sonolência e custo de aquisição. Os produtores de canabidiol isolado não apresentaram contribuições à consulta pública, não foram indicadas novas evidências científicas e observou-se receptividade positiva à disponibilização pelo SUS de produtos à base de cannabis, mas não como canabidiol isolado e comercializado exclusivamente por uma única indústria farmacêutica. O Plenário da Conitec questionou que o produto ainda não é registrado como medicamento na Anvisa, sendo que o medicamento ainda está em estudo e que há pouca evidência. Foi esclarecido que está discussão já tinha acontecido no Conselho Federal de Medicina, e que o CFM identificou a necessidade de um cadastro de pacientes beneficiários e prescritores, pois o canabidiol é utilizado tem muitas indicações. Foi ressaltado que ainda restam muitas incertezas pois ainda se trata de estudos preliminares, restando dúvidas quanto à eficácia, à magnitude do efeito, ao intervalo de confiança muito

amplo se o efeito for verdadeiro, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário. São muitas apresentações, de modo que os estudos apresentados deveriam ser somente de produtos similares. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do Canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 616/2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética

Solicitação: Elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Recomendação inicial: Os membros presentes à 94ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 03 e 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética.

Consulta Pública (CP) nº 13/2021: Disponibilizada no período de 22/02/2021 a 15/03/2021.

ATA: A minuta do PCDT foi apresentada por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). A pauta também foi acompanhada por um especialista no tema, que participou do processo de elaboração do Protocolo. Foram recebidas 665 contribuições públicas, sendo 646 (97%) de pessoa física e 19 (3%) de pessoa jurídica. Na avaliação geral do Protocolo, a maioria das contribuições considerou o texto como muito bom (n=564; 85%), 88 (13%) como bom e 7 (1%) como regular. Entre as contribuições de pessoa física, 228 foram de interessados no tema (35%); 209 (32%) de profissional da saúde; 113 (18%) de familiar, amigo ou cuidador e 96 (15%) de paciente. Contextualizou-se que foram feitas contribuições para as seções de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamento, fármacos, monitoramento e regulação. Nos critérios de exclusão, foi solicitada a retirada do item 7.1 sobre critérios de exclusão para terapia anti-VEGF, sendo informado que este item é desnecessário por estar contido nos critérios de exclusão geral (7. Critérios de exclusão) e não acrescentar informação adicional ao texto. Foi realizada modificação, e o item 7.1 (critérios de exclusão para terapia anti-VEGF) foi retirado do texto. Na sessão sobre tratamento, foi solicitada



a inclusão no Protocolo de nova indicação terapêutica (retinopatia diabética proliferativa) para pacientes que utilizam ranibizumabe, porém foi informado na apresentação que o ranibizumabe foi incorporado ao SUS apenas para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD). Foi solicitada a inclusão do bevacizumabe no Protocolo, porém o medicamento não possui indicação aprovada em bula no Brasil para o tratamento do edema macular diabético. Foi solicitada a inclusão do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético, porém foi lembrado que o implante biodegradável de dexametasona não foi incorporado no SUS, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 575 de novembro de 2020, da Conitec. Foi ressaltado na apresentação que nova avaliação do implante biodegradável de dexametasona poderá ser realizada, desde que haja novas evidências ou novas indicações de uso, e, caso seja incorporado, poderá ser recomendado em uma nova atualização do PCDT. Foi solicitada correção no parágrafo sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, sendo ressaltado que o texto afirma que “o uso de corticoesteroides intravítreo não é recomendado no tratamento do edema macular diabético”. À consulta pública, foi levantado que essa afirmação é ampla e generaliza e que a decisão de não recomendação de incorporação de dexametasona foi específica para um perfil de pacientes e fase do tratamento. Ainda na sessão sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, foi solicitada a contextualização do motivo de não recomendação da Conitec para a inclusão do implante biodegradável de dexametasona. Foi solicitada a correção no texto sobre anti-VEGF de menor custo, sendo destacado que o modelo de custo-minimização apresentado pela demandante para incorporação do ranibizumabe baseou-se em premissas desiguais para cada anti-VEGF, tornando seu resultado enviesado em favor de ranibizumabe. Foi manifestado que há discordância da conclusão apresentada pela Conitec com relação ao ranibizumabe ser uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, para o tratamento de pacientes adultos com EMD. Foi realizada modificação e o trecho sobre a avaliação econômica dos anti-VEGF foi retirado. Na sessão sobre monitoramento foi solicitado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) a alteração no texto sobre a forma de disponibilização do aflibercepte, a fim de contemplar com clareza e objetividade de que forma se dará o acesso ao medicamento. Foi realizada modificação no texto e ressaltado que tanto aflibercepte como ranibizumabe foram incorporados para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, no âmbito do SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e serão ofertados via assistência oftalmológica no SUS. Ao final da apresentação foram apresentadas informações complementares por um especialista no tema, sendo manifestada a discordância da não incorporação do implante biodegradável de



dexametasona. O especialista apresentou seu posicionamento para justificar a incorporação dos corticosteroides e afirmou que a opinião da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo é que o aflibercepte, ranibizumabe e implante biodegradável de dexametasona sejam incorporados e usados no tratamento do EMD. O especialista sugeriu que no tópico 8.4.2.3. sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, seja retirado do texto a expressão “neste protocolo o uso de implante biodegradável de dexametasona intravítreo não está recomendado no tratamento do edema macular diabético”, e que o texto descreva apenas que o implante de dexametasona não foi incorporado e que sejam descritos os motivos para a não incorporação. Essa sugestão foi acatada pelo Plenário. Foi sugerido pela representante da SAES que, em relação ao exame de Tomografia de Coerência Óptica, seja explicado na resposta à consulta pública que a quantidade máxima não é de um procedimento por ano, mas que o procedimento é registrado por meio da Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), com quantidade máxima igual a 1 mensal, sem qualquer menção acerca do número de meses, este definido no Protocolo. A representante da SAES solicitou que, na parte do esquema de administração, seja retirado do texto a frase que descreve que os esquemas de administração foram descritos de forma conceitual, e que seja reescrito ressaltando que as posologias descritas no Protocolo estão adequadas as diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Retinopatia Diabética. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 613/2021.

Secuquinumabe para tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica.

Tecnologia: Secuquinumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca, em primeira linha de tratamento.

Origem da Demanda: Ampliação de uso.

Demandante: Novartis.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, à sua 94ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso do

secuquinumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite psoriásica. Considerou-se, entre outros fatores, que o secuquinumabe continua com preço de tratamento superior ao do adalimumabe, no cenário esperado, no qual 60% dos pacientes utilizarão o secuquinumabe de 300 mg e 40% dos pacientes estarão em uso da dose de 150 mg.

Consulta Pública (CP) nº 09/2021: Disponibilizada no período de 22/02/2021 a 15/03/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 09/2021: Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesses sobre o tema. Destaca-se que se trata de informações adicionais do uso do secuquinumabe para a primeira linha de tratamento biológico em pacientes com artrite psoriásica, após recomendação preliminar não favorável, em deliberação ocorrida no Plenário da Conitec, à sua 94ª Reunião Ordinária, em 03 de fevereiro de 2021. Foi apresentado o resultado do procedimento de compra (pregão eletrônico) realizado em 14/04/2021 pelo Ministério da Saúde para a aquisição do medicamento adalimumabe, no qual o preço do adalimumabe foi de R\$ 180,00, uma redução de quase 60%, em relação ao valor de aquisição anterior, utilizados nas avaliações econômicas do demandante. Dessa forma, o tratamento com o secuquinumabe continuou mais caro que o do adalimumabe. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, a não recomendação da ampliação do uso do secuquinumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite psoriásica. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 615/2021.

Selexipague para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA ou PDE5-i, como alternativa a iloprosta.

Tecnologia: Selexipague (Uptravi®).

Indicação: Hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III.

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), do Ministério da Saúde.



ATA: A apresentação iniciou contextualizando os aspectos clínicos e epidemiológicos da hipertensão arterial pulmonar (HAP) e suas particularidades, ressaltando que é uma doença rara e conta com um PCDT de 2014 em fase de atualização. O demandante selecionou em revisão sistemática da literatura um Estudo Clínico Randomizado (ECR), considerada a melhor evidência disponível de selexipague *versus* placebo, quatro análises post-hoc e cinco meta-análises. No relatório de avaliação crítica, foi adotada uma conduta mais conservadora do ponto de vista metodológico. No relatório produzido internamente por demanda da SCTIE, foram selecionadas três revisões sistemáticas com meta-análises, sendo uma delas de estudos com acréscimo de busca na base de dados Embase. Na avaliação crítica, foi excluída uma meta-análise por não contemplar adequadamente a pergunta PICO. O ECR GRIPHON e suas análises post-hoc demonstram eficácia do selexipague e segurança para HAP em monoterapia e em terapia combinada. As meta-análises apontam que não houve diferença estatisticamente significativa que demonstrem a superioridade ou a inferioridade do selexipague e do iloprosta e que se infere uma eficácia semelhante por serem medicamentos da mesma classe terapêutica. Foi destacado que esses estudos são de fraca evidência, pois os estudos de origem são muito heterogêneos e com desfechos avaliados diferentes. Foi comentado que agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais recomendaram o uso de selexipague em terapia combinada, porém não há análise disponível no NICE. As análises de impacto orçamentário apresentadas demonstraram para o cenário de selexipague *versus* iloprosta que a incorporação de selexipague é mais onerosa para o SUS do que os custos com iloprosta, com um impacto de aproximadamente R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando um incremento de R\$ 67,9 milhões em cinco anos, se a taxa de difusão for de até 70%. Foram realizadas análises com taxa de difusão de até 95%, alcançando um incremento de R\$ 72,5 milhões em cinco anos. O monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) foi apresentado por técnico do DGITIS/SCTIE/MS, mostrando alguns medicamentos em desenvolvimento para HAP no grupo I. Após, houve apresentação da perspectiva do paciente feita por uma mulher jovem com HAP, que destacou a importância que o uso do selexipague em combinação tripla teve na evolução da sua doença. Ressaltou que era candidata a transplante de pulmão e conseguiu reduzir a classe funcional da sua doença para nível II após a inserção do selexipague no seu tratamento. Os membros da Conitec relataram a importância de se avaliar alternativas para o tratamento da HAP e destacaram que serão avaliadas as terapias triplas na atualização do PCDT que está em andamento. Destacaram que as evidências do selexipague parecem ser eficazes nos estudos, mas que não demonstram o benefício clinicamente relevante de forma clara. Como ambas tecnologias demonstram ser equivalentes pela classe terapêutica, a diferença maior está

no valor do tratamento, sendo o selexipague mais oneroso para o SUS. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do selexipague.

Membros do Plenário – 6 de maio de 2021

Presentes: ANS, Anvisa, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES, SAPS, SCTIE, SESAI, SGTES e SVS.

Ausente: SE.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase

Solicitação: Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE)

Origem da demanda: Incorporação do risanquizumabe

ATA: O protocolo foi apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Contextualizou-se que o PCDT está em processo de atualização devido à incorporação do risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 40, de 18 de setembro de 2020. Após o período de elaboração do documento, este foi apresentado na 88ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em abril de 2021, e assim encaminhado para apreciação da Conitec. A técnica do DGITIS informou que houve atualização nas sessões do protocolo sobre casos especiais, tratamento, monitoramento e gestão e controle. Na sessão sobre casos especiais foi informado que houve atualização no tratamento da tuberculose com a inserção no texto do risanquizumabe, sendo considerado que em virtude do maior risco para o medicamento adalimumabe, recomenda-se rigorosa e detalhada avaliação dos pacientes quanto ao seu histórico de tuberculose e, em casos de alto risco, a terapia com ustequinumabe, secuquinumabe ou risanquizumabe pode ser considerada. Na sessão sobre tratamento foi informado que o risanquizumabe é recomendado no tratamento da psoríase moderada à grave. Na primeira linha de tratamento da psoríase é recomendado o uso de medicamentos sintéticos e, em caso de falha, os medicamentos biológicos estão recomendados como segunda linha, incluindo o risanquizumabe. Portanto, no PCDT estão



recomendados cinco medicamentos biológicos, dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e três medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe), outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) e outro da classe dos anti-IL-23 (risanquizumabe). Conforme relatório de recomendação da Conitec, o uso do adalimumabe está recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe, ustequinumabe ou risanquizumabe na segunda etapa após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. A sessão sobre esquema de administração foi atualizada, sendo considerado que o risanquizumabe deve ser usado de forma subcutânea, sendo a dose recomendada de 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por via subcutânea na semana 0, na semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose. A sessão sobre monitorização foi atualizada, sendo informado que o hemograma, as enzimas hepáticas e a creatinina devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses antes de cada injeção no caso do ustequinumabe e risanquizumabe. Não houve discussão do plenário.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.

Anti-inflamatório não esteroide tópico para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite.

Tecnologia: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) tópicos, em especial o diclofenaco dietilamônio tópico.

Indicação: Dor crônica de origem musculoesquelética e/ou osteoartrite.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: A representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz informou que a demanda é proveniente da atualização do PCDT de dor crônica. Existem várias estimativas de prevalência da dor crônica no Brasil (de 28,70% a 76,16%), a depender das populações e das regiões, que aumenta com a idade e que as mulheres são mais propensas. Nem toda dor crônica é localizada e a maioria ocorre em vários locais do corpo. Atualmente, os AINE disponíveis no SUS são o ibuprofeno em



comprimidos e em suspensão oral e o naproxeno em comprimidos, não havendo AINE tópico disponível no SUS. O AINE oral pode gerar eventos adversos (EA), como dispepsia e sangramento gastrointestinal, entre outros. O uso de AINE tópico minimiza EA sistêmicos e favorece a adesão. O diclofenaco dietilamônio gel é um AINE tópico e várias empresas detêm o seu registro. Na pergunta de pesquisa, a intervenção foi qualquer AINE tópico e os comparadores foram segregados em três grupos: placebo tópico (Comparação 1), mesmo princípio ativo em forma farmacêutica oral (Comparação 2) e comparação entre diferentes AINE tópico (Comparação 3). O desfecho eficácia foi por meio de escalas para avaliação da dor, avaliação global do paciente e consumo de acetaminofeno de resgate. O desfecho segurança foi incidência geral de EA, de EA gastrointestinais e EA locais. O tipo de estudo foi ensaio clínico randomizado. Foram incluídos 30 (trinta) publicações e 23 (vinte e três) foram metanalisados. Na Comparação 1, a maioria dos estudos foi de moderado risco de viés; na Comparação 2, a maioria foi de alto risco de viés e, na Comparação 3, foram de alto risco de viés. Considerando a Comparação 1, na avaliação da dor por meio das escalas, os AINE tópico apresentaram mais eficácia do que o placebo, destaque para o diclofenaco e a nimesulida. Na proporção de respondedores, que tiveram pelo menos 50% de redução dos sintomas, os AINE tópico apresentaram mais eficácia do que placebo, destaque para o diclofenaco. Na segurança, AINE tópico não foi associado com risco aumentado de EA, nem com EA gastrointestinais e nem com EA locais. No geral, estas evidências foram de muito baixa qualidade. Considerando a Comparação 2, na avaliação da dor por meio das escalas, não houve diferença estatística entre AINE tópico e AINE oral, inclusive entre diclofenaco tópico e oral. Na segurança, não houve diferença estatística entre AINE tópico e AINE oral na incidência de EA, mas AINE tópico produziu menos EA gastrointestinais e AINE oral menos EA locais. No geral, estas evidências foram de muito baixa a baixa qualidade. Considerando a Comparação 3, S-flurbiprofeno proporcionou mais redução da dor frente ao flurbiprofeno adesivo, porém com mais EA locais. Flurbiprofeno adesivo teve melhor resultado na redução da dor frente ao piroxicam gel, sem diferenças na incidência de EA. Não houve diferenças entre o piroxicam adesivo frente ao piroxicam creme no que tange à eficácia e à segurança. Não houve diferenças entre o diclofenaco spray frente ao diclofenaco gel no que tange à eficácia e à segurança. No geral, estas evidências foram de muito baixa a baixa qualidade. Na avaliação econômica (AE), considerando a ranitidina via intravenosa para o tratamento de EA graves e agudos e ibuprofeno oral frente ao diclofenaco tópico e ao diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral, o ibuprofeno oral se mostrou mais custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 255,22 (duzentos e cinquenta e cinco reais e vinte e dois centavos) em um horizonte temporal de 12 meses. Nesta AE, o diclofenaco tópico, em monoterapia ou em terapia



combinada, não promove ganho de efetividade e aumenta o custo do tratamento. Na análise de sensibilidade determinística, o custo do ibuprofeno e da associação do ibuprofeno com o diclofenaco tópico foram as variáveis mais impactantes. Na análise de sensibilidade probabilística, o diclofenaco tópico se apresentou como a melhor opção, devido à grande variabilidade de preços desta tecnologia. Já no impacto orçamentário (IO), considerou-se que, no caso base, os pacientes utilizariam ibuprofeno ou naproxeno e que 36,6% deles terão EA gastrointestinais leves, e, portanto, estarão em uso concomitante de omeprazol. Nos cenários propostos, considerou-se que a população seria dividida em três possibilidades: uso de AINE oral (maior proporção), associação de AINE oral e tópico (proporção intermediária) e AINE tópico (parcela menor), segundo conselho de especialista. Estimou-se que o custo incremental acumulado em cinco anos com a incorporação do diclofenaco dietilamônio seria de aproximadamente R\$ 71.000.000,00 (setenta e um milhões de reais), entre pacientes do Componente Básico (devido ao ibuprofeno) e o Componente Especializado (devido ao naproxeno). Em uma análise de sensibilidade, estes valores variaram de aproximadamente R\$ 44.000.000,00 (quarenta e quatro milhões) a R\$ 117.000.000,00 (cento e dezessete milhões de reais) ao final de cinco anos. O NICE recomenda AINE tópico preferencialmente antes de AINE oral e que devem ser adicionados em tratamentos para pacientes com osteoartrite do joelho ou da mão. O CADTH recomenda acetaminofeno e AINE tópico para dor crônica não maligna em crianças e jovens. Finalizando, é possível que AINE tópico seja adjuvante a outros tratamentos; não é possível concluir que AINE tópico, em especial, o diclofenaco, possa substituir AINE oral e a incorporação do AINE tópico trará um custo incremental ao SUS. Posteriormente, o Plenário discutiu questões como: (i) a utilidade do AINE tópico no SUS diante dos possíveis EA gastrointestinais e renais com uso do AINE oral; (ii) a questão da adesão, devido à grande dependência do paciente, e do desperdício, devido à dificuldade de medir a dose e de espalhar o medicamento no local da aplicação; (iii) os estudos possuem grandes limitações, impactando na sua qualidade metodológica; (iv) a dificuldade de se definir a dor crônica e a distinção entre a agudização da dor crônica e a dor crônica a longo prazo; (v) a limitação metodológica do parecer técnico-científico ao elaborar a pergunta de pesquisa, pois poderia ter concentrado na artrose das mãos ou dos dedos dos pés; (vi) a existência do diclofenaco tópico na lista de alguns municípios e a sua ausência na RENAME; e (vi) a dificuldade de se controlar o consumo do AINE tópico na atenção básica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com



recomendação preliminar desfavorável à incorporação do anti-inflamatório não esteroide (AINE) tópico, incluindo o diclofenaco tópico, para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite. Considerou-se que não há diferença entre a eficácia da apresentação tópica, incluindo o diclofenaco tópico, e a apresentação oral já disponível no SUS, como o ibuprofeno, e o incremento no impacto orçamentário com a possível incorporação do diclofenaco tópico.

Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica.

Tecnologia: Opioides Fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina).

Indicação: Tratamento da dor crônica.

Demandante: Demanda proveniente da atualização do PCDT de dor crônica Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: Destaca-se que se trata da apreciação dos medicamentos em epígrafe, sendo uma demanda advinda da atualização do PCDT da Dor Crônica. A apresentação é iniciada com a exposição da análise elaborada pelo HAOC, descrevendo a condição clínica, tratamento indicado e ficha técnica das tecnologias em avaliação, bem como as evidências científicas disponíveis e o nível de qualidade dessas. Não foram encontradas diferenças clínicas estatisticamente significantes na comparação entre o tratamento em uso, morfina e metadona, e as tecnologias em avaliação, nos quesitos eficácia e segurança. Com base nisso foi realizado um estudo de custo-minimização que demonstrou um custo anual, por paciente, das novas tecnologias, bastante superior se comparado aos tratamentos já em uso. Tal fato conduz a um impacto orçamentário significativo, de aproximadamente R\$ 84 milhões ao final dos cinco anos de análise, em caso de incorporação dos opioides fortes. Dado o exposto, o plenário decidiu por encaminhar demanda para consulta pública com parecer desfavorável a incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros da Conitec presentes na 97ª reunião ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar para consulta pública com parecer desfavorável à incorporação no Sistema Único de Saúde dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina), para o tratamento da dor crônica.

Opioides fracos (morfina, codeína e tramadol) para o tratamento da dor crônica.

Tecnologia: Opioides Fracos (Cloridrato de Tramadol).

Indicação: Tratamento da dor crônica de qualquer origem.

Demandante: Demanda proveniente da atualização do PCDT de dor crônica Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: Destaca-se que se trata da apreciação dos medicamentos morfina, codeína e tramadol, sendo uma demanda advinda da atualização do PCDT de Dor Crônica. A apresentação é iniciada com a exposição da análise elaborada pelo HAOC, baseada na pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança do tramadol em pacientes com dor crônica quando comparado à codeína ou morfina em baixa dose?”, além da avaliação econômica e o impacto orçamentário. Tendo como comparadores a codeína e a morfina em baixas doses, placebo e codeína em uso associado, a análise demonstrou resultados clínicos equivalentes ao tratamento já em uso na utilização dos opioides fracos, demonstrando superioridade clínica apenas quando comparados ao placebo. Na avaliação econômica, o tramadol apresentou um custo superior aos comparadores, conduzindo a um impacto orçamentário incremental positivo, ou seja, haveria um gasto adicional com a incorporação da nova tecnologia de cerca de 11 milhões de reais ao final dos cinco anos de análise. Dado o exposto, o plenário decidiu por encaminhar a demanda para consulta pública com parecer desfavorável a incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do cloridrato de tramadol para dor crônica de qualquer origem.

Diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

Tecnologia: Diclofenaco de sódio e de potássio.

Indicação: Tratamento de dor crônica musculoesquelética.



Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: A representante do HAOC iniciou sua apresentação informando que se tratava da apreciação inicial do diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. A demanda saiu da reunião de escopo, realizada em 2019, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dor crônica. A reunião de escopo contou com a participação de especialistas, representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e Metodologistas do HAOC. Posteriormente, foram apresentados os dados acerca da definição da doença, dos sinais e sintomas, os dados epidemiológicos e os tratamentos farmacológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a ficha técnica do diclofenaco. Depois, foram apresentados os resultados da revisão da literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO). A busca recuperou duas revisões sistemáticas (RS) com metanálise em rede. O estudo de Van Walsem et al. (2015) comparou diclofenaco 75 a 200 mg/dia, ibuprofeno 1.200 a 2.400 mg/dia, naproxeno 500 a 1.500 mg/dia, celecoxibe 100 a 800 mg/dia e etoricoxibe 30 a 90 mg/dia. Já o estudo de Bannuru et al. (2015) avaliou acetaminofeno (1.000 a 4.000 mg/dia), diclofenaco (75 a 150 mg/dia), ibuprofeno (2.400 mg/dia), naproxeno (750 a 1.000 mg/dia), celecoxibe (200 mg/dia) e placebo. As RS avaliaram os seguintes desfechos: alívio da dor, função física, avaliação global do paciente, frequência de eventos adversos e descontinuação devido a eventos adversos. As RS incluídas e avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2 apresentaram qualidade criticamente baixa. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, sendo julgada como de muito baixa a baixa. No geral, as evidências provenientes das RS com metanálises em rede recuperadas na literatura não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para os desfechos avaliados de eficácia ou segurança. A análise de custo-minimização demonstrou que o diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente, para os sais de potássio e sódio. Já na comparação entre diclofenaco e naproxeno, estima-se uma redução de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de potássio e sódio, respectivamente. Comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32. A análise dos cenários alternativos, que considerou a incorporação do

diclofenaco com os registros da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS e do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, evidenciou um impacto orçamentário que variou entre uma economia de recursos de R\$ 397 mil a um incremento de R\$ 42 milhões em cinco anos. A agência escocesa Scottish Medicines Consortium recomendou o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos em adultos. Já o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee recomendou o uso do diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para pacientes em cuidado paliativo com dor intensa, desde que tenham sido atendidos por especialistas ou serviço em cuidados paliativos. O resultado do monitoramento do horizonte tecnológico apontou para seis medicamentos (ampion, tanezumabe, fasinumabe, resiniferatoxina, JTA-004 e TLC-599). Por fim, os membros da comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca da incorporação do diclofenaco para dor crônica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

Duloxetina para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.

Tecnologia: Duloxetina.

Indicação: Dor neuropática e fibromialgia.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: Inicialmente, a pesquisadora do HAOC declarou seu conflito de interesses. Em seguida, a representante do HAOC iniciou sua apresentação informando que se tratava da apreciação inicial da duloxetina para o tratamento de dor neuropática e da dor por fibromialgia. A demanda saiu da reunião de escopo, realizada em 2019, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de dor crônica. A reunião de escopo contou com a participação de especialistas, representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde e metodologistas do HAOC. Posteriormente, foram apresentados os dados

acerca da definição da doença, dos sinais e sintomas, os dados epidemiológicos e os tratamentos farmacológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a ficha técnica da duloxetine. Depois, os resultados da revisão da literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO) foram apresentados. A busca recuperou 19 (dezenove) estudos, sendo 17 (dezessete) revisões sistemáticas (RS) e 2 (dois) ensaios clínicos randomizados (ECR). Os estudos primários de ECR avaliaram pacientes com dor neuropática diabética, sendo a duloxetine comparada à amitriptilina e nortriptilina. Além disso, cerca de 26 (vinte e seis) ECR, que foram incluídos pelas 17 (dezessete) RS recuperadas na busca por evidências, avaliaram 16 (dezesseis) pacientes com fibromialgia, 8 (oito) com dor neuropática diabética e 2 (dois) com dor neuropática por lesão. Os estudos avaliaram os seguintes desfechos: redução da dor pela escala Escala Visual Numérica e a descontinuação do tratamento por eventos adversos. Os ECR apresentaram alto risco de viés ou risco incerto pela ferramenta de risco de viés da Cochrane. A qualidade global da evidência foi considerada muito baixa para a maioria das comparações pelo Confidence in Network Meta-Analysis. A análise de custo-minimização demonstrou que a duloxetine apresenta custos incrementais anuais por paciente de R\$ 687,45, R\$ 618,48, R\$ 687,38 e R\$ 663,12, em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetine e nortriptilina, respectivamente. A análise dos cenários alternativos, que considerou a incorporação da duloxetine com os dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS e os epidemiológicos, evidenciou um impacto orçamentário que variou entre 100 milhões de reais a 536 milhões de reais para dor neuropática e de 378 milhões de reais a 757 milhões de reais para dor crônica por fibromialgia. As agências National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e Scottish Medicines Consortium recomendam o uso da duloxetine para pacientes com dor neuropática. O resultado do monitoramento do horizonte tecnológico apontou para três medicamentos (galcanezumabe, mirogabalin e TNX-102 [ciclobenzaprina]). Por fim, os membros da Comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca da incorporação da duloxetine para dor crônica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, da duloxetine para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.

Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.

Tecnologia: Pregabalina.

Indicação: Dor neuropática e fibromialgia.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: A representante do HAOC apresentou evidências clínicas e econômicas sobre o tema, iniciando por uma breve introdução sobre as características técnicas da tecnologia. Em seguida, foi apresentada a revisão sistemática da literatura, através da qual revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados avaliando pregabalina em comparação com gabapentina ou placebo foram buscados na literatura científica. Quarenta e nove estudos foram incluídos (21 revisões sistemáticas e 28 ensaios clínicos randomizados). A equipe do HAOC atualizou as revisões sistemáticas e conduziu metanálises diretas e em rede. Para todas as indicações avaliadas (tratamento de dor neuropática devido à lesão, dor neuropática diabética, neuralgia pós-herpética e fibromialgia) não houve diferença entre os grupos. Além disso, foi observado alto risco de viés nos estudos primários e a qualidade da evidência foi graduada como baixa ou muito baixa. Em relação à avaliação econômica, foi conduzida uma análise de custo-minimização considerando eficácia equivalente entre pregabalina 150 mg e gabapentina 400 mg, com horizonte temporal de um ano e custos oriundos do Banco de Preços em Saúde. O custo incremental do tratamento com pregabalina em comparação com gabapentina foi estimado em R\$ 586 ao ano por paciente. Na análise de sensibilidade foram avaliadas as posologias diárias mínimas e máximas, atingindo-se os valores de R\$ 293 e R\$ 1.475 por paciente ao ano, respectivamente. Através da análise de impacto orçamentário, para dor neuropática foi estimado um incremento no orçamento que poderia variar de R\$ 80 milhões a R\$ 405 milhões ao longo de 5 anos para as posologias mínimas e máximas. Para fibromialgia, o impacto foi estimado em R\$ 545 milhões para as posologias mínimas e R\$ 2,1 bilhões para as posologias máximas. Em seguida, foram apresentadas as recomendações de outras agências de ATS. O NICE recomendou o uso de pregabalina para tratamento inicial de dor neuropática (exceto neuralgia do trigêmeo). O CADTH não recomendou pregabalina para dor neuropática diabética. O SMC recomendou pregabalina para adultos com dor neuropática periférica após falha a tratamentos anteriores. O PBAC recomendou pregabalina para dor neuropática refratária. O monitoramento do horizonte tecnológico foi apresentado por técnica do DIGITIS. Foram identificados três medicamentos, o galcanezumabe (atualmente em fase 4), mirogabalin (atualmente em fase 3)

e ciclobenzaprina sublingual em baixa dose (fase 3). Nenhum destes medicamentos possui registro na Anvisa e nas agências europeia e estadunidense. A pregabalina não está sob proteção patentária. Em seguida, houve contribuição da sociedade através de depoimento. A representante da perspectiva do paciente declarou não ter vínculo com indústrias farmacêuticas e ser portadora de fibromalgia e de endometriose profunda com acometimento de nervo. Reportou fazer uso de pregabalina, bem como de duloxetina e de lidocaína. A paciente discorreu sobre o efeito clínico positivo dos medicamentos, eventos adversos que podem incidir em parte dos pacientes e o alto custo dos medicamentos. Os membros da plenária questionaram sobre o controle atual da doença da paciente, sendo que a representante respondeu estar com 50% de controle com as medicações, porém já tendo atingido taxa de até 90%, previamente. Em seguida, os membros presentes ponderaram sobre o tema e decidiram pela recomendação desfavorável à incorporação de pregabalina. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, da pregabalina para o tratamento de dor neuropática e de fibromialgia.

Lidocaína para dor neuropática localizada.

Tecnologia: Lidocaína.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com dor neuropática localizada.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Origem da demanda: Incorporação.

Apreciação inicial do tema: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

ATA: A técnica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz iniciou fazendo uma breve explanação sobre a tecnologia, seu preço e resultados das buscas por evidências realizadas. Essas evidências recuperadas sugerem, de maneira geral, que pode haver equivalência terapêutica entre a pregabalina, gabapentina e lidocaína para o tratamento de neuropatia diabética e neuralgia pós herpética. Contudo, todas as estimativas foram provenientes de análises indiretas e a qualidade da evidência foi considerada muito baixa. Após foram apresentados os dados da avaliação econômica de custo-minimização, no qual a lidocaína apresentou um custo incremental anual por pacientes de R\$ 918,00 no cenário de incorporação da lidocaína 5% emplastro, em



comparação à gabapentina. Em seguida foram apresentados os resultados da estimativa de impacto orçamentário considerando a demanda aferida de indivíduos com dor neuropática localizada, revelando um potencial custo incremental de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da dose dos medicamentos. Foram apresentadas ainda a avaliação da implementação e viabilidade e as recomendações de outras agências internacionais. Dessa forma, os membros da plenária ressaltaram que a lidocaína não apresentou diferença em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS e resultaria em custos incrementais. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, de uso da lidocaína para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada.