

Ata da 104ª Reunião da Conitec

Membros do Plenário – 08 de dezembro de 2021

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

Ausentes: SAPS.

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.

Assinatura das atas da 102ª e 103ª Reuniões Ordinárias da Conitec.

Apreciação inicial do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo.

Tecnologia: Citogenética por Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH).

Indicação: Diagnóstico citogenético molecular.

Origem da Demanda: Ampliação de uso.

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

ATA: O grupo colaborador iniciou apresentando a demanda de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo. Foi esclarecido que houve um aumento tanto da incidência de mieloma múltiplo quanto da mortalidade. Conforme o diagnóstico e o estadiamento, vê-se que os casos de mieloma múltiplo têm várias manifestações da doença, como insuficiência renal, doença óssea, síndrome de Fanconi adquirida, anemia, hipercalcemia, infecções bacterianas recorrentes, síndrome de hiperviscosidade, perda ponderal, massas subcutâneas, compressão medular e infiltração de outros órgãos. O diagnóstico é feito pela história clínica, antecedentes, exame físico e exame complementares. A confirmação diagnóstica é dada pela detecção de proteína monoclonal no soro ou na urina; infiltração medular maior ou igual a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; pelo menos uma lesão de órgão alvo (LOA), como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea; ou pelo menos uma característica biológica de agressividade, como infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%, razão de cadeias leves



livres séricas acometidas para não acometidas igual ou maior que 100 (cem) e duas lesões osteolíticas focais maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética. O estadiamento é estabelecido pelo Sistema Durie-Salmon, por meio da carga da doença, e pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), pela dosagem da Beta-2 microglobulina e da albumina. O tratamento consiste de três a quatro ciclos de quimioterapia citorrredutora, utilizando três a quatro quimioterápicos, sem o melfalano. As principais limitações ao tratamento são a maior idade e alteração da função renal. O tratamento objetiva aumentar a sobrevida global e o tempo para progressão da doença. O teste citogenético por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) tem indicação para diagnóstico citogenético molecular em caso de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. O teste já está incorporado no SUS para diagnóstico citogenético em doenças raras, com um valor de R\$ 204,96 (duzentos e quatro reais e noventa e seis centavos); em caso de do mieloma múltiplo seriam usadas as sondas para detecção de alterações citogenéticas deleção (17p13), translocação (4;14) e translocação (14;16). Para avaliação do teste, foi feita a pergunta: A citogenética por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é sensível e específica para detectar as alterações t(4;14), del(17p13), t(14;16) em pacientes com mieloma múltiplo comparada à citogenética convencional? Foram realizadas buscas em quatro bases de dados (Medline, Embase, Cochrane e LILACS) e, após a aplicação da seleção dos estudos, foram incluídos 11 (onze) estudos observacionais e 13 (treze) relatos de casos. Os estudos apresentaram risco de viés variado. Foi explicado que a diferença de risco foi calculada pela proporção de aumento de detecção em relação à citogenética convencional. O teste FISH não apresentou vantagem para a detecção de translocação (14;16), porém o número de eventos foi muito baixo e pode ter influenciado no resultado. A qualidade geral das evidências científicas foi avaliada pelo método GRADE; a classificação foi considerada muito baixa para translocação (4;14), deleção (17p13) e translocação (14;16). A análise do impacto orçamentário (AIO) foi feita com doentes de mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com idade maior ou igual a 19 (dezenove) anos, o horizonte temporal foi de 5 (cinco) anos, e não foi aplicada taxa de desconto. A estimativa da população foi feita pela projeção nacional da população e a proporção de 2 (dois) casos/100 mil habitantes. Foram simulados 3 (três) cenários: **1** - O atual sem o teste FISH somente utilizando o teste de citogenética convencional em 15% dos casos; **2** - utilizando o teste de citogenética convencional em 15% dos casos e o teste FISH iniciando em 5% dos casos no primeiro ano e finalizando com 25% dos casos no quinto ano; e **3** - com o teste FISH sendo utilizado em 10% no ano 1 e progredindo 10% ao ano, com utilização de 50% dos casos no ano 5 e o teste de citogenética convencional em 15% dos casos. O impacto orçamentário no cenário atual (o 1) seria de R\$ 696.640,46 (seiscentos e noventa e



seis mil seiscentos e quarenta reais e quarenta e seis centavos) no primeiro ano, totalizando um impacto de R\$ 3.559.009,75 (três milhões, quinhentos e cinquenta e nove mil e nove reais e setenta e cinco centavos) em 5 (cinco) anos. E o impacto incremental no cenário 2 foi de R\$ 239.206,38 (duzentos e trinta e nove mil e duzentos e seis reais e trinta e oito centavos) no ano 1 e em 5 (cinco) anos R\$ 3.691.966,50 (três milhões seiscentos e noventa e um mil e novecentos sessenta e seis reais e cinquenta centavos). No cenário 3, o impacto incremental no ano 1 foi de R\$ 478.412,76 (quatrocentos e setenta e oito mil e quatrocentos e doze reais e setenta e seis centavos) e R\$ 7.383.933,00 (sete milhões trezentos e oitenta e três mil e novecentos e trinta e três reais) no quinto ano. A ampliação de uso do teste FISH para detecção de metáfase ou núcleo interfásico, por doença, proporciona atualização das condutas diagnósticas para os pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com padrões internacionais de estadiamento, a indicação de esquemas terapêuticos mais ou menos intensivos, de acordo com o risco de progressão e o uso racional de recursos terapêuticos. O exame diagnóstico já ofertado, por meio de Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), como procedimento secundário ao atendimento para pacientes com doença rara, sugere-se a ampliação do uso do teste FISH no diagnóstico citogenético de alto risco do mieloma múltiplo. Os laboratórios de referência no Brasil que já fazem o FISH em caso de doenças raras possuem estrutura e equipamentos que podem ser utilizados para a realização do exame em amostras de pacientes com mieloma múltiplo, não sendo necessário nenhum investimento adicional. O treinamento técnico é uma das mais importantes variáveis no contexto da implementação, a qual requer capacitação dos profissionais por períodos que podem chegar a dois anos. Em relação às recomendações de outras agências internacionais, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendam o teste para estadiamento citogenético dos pacientes com mieloma múltiplo, e não foram encontradas informações sobre a tecnologia no *Healthcare Improvement Scotland* (HIS). Para o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), foram feitas buscas nas bases de dados da *Food and Drugs Administration* (FDA), *Clinical Trials*, *Cortellis* e *Espacenet*. Na FDA, foram encontrados três produtos: *Cytocell*, *Cytocell Aquarius* e *Vysis*; e nas bases *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope* foi encontrado um depósito de patente com o título de aplicação de hibridização fluorescente *in situ* em esfregaço de medula óssea em caso de mieloma múltiplo. Terminada a apresentação, o Plenário iniciou a discussão. Foi esclarecido que a exclusão de códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) das DDT não é preocupante, pois os códigos em questão continuam compatíveis com os procedimentos de quimioterapia de neoplasias de células plasmáticas; o que houve foi a separação do mieloma múltiplo, criando-se dois



procedimentos específicos para a quimioterapia dessa doença. O acesso ao diagnóstico e ao tratamento continuam sem alteração. Foi comentado que os grupos elaboradores estão propondo PCDT e DDT por tipo histopatológico, exemplificando-se com as DDT do câncer de colorretal, somente para o adenocarcinoma, excluindo-se o carcinoma epidermoide do reto, que também é local de adenocarcinoma. Informou-se que para as ações e serviços de saúde (promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos) essa separação não se justifica. A única diferença observa-se no tratamento do carcinoma epidermoide do reto, para o qual, além da cirurgia e da quimioterapia (indicadas também nos casos de câncer de cólon), também se utiliza a radioterapia. Foi informado que, para o câncer de mama, tem-se o teste FISH, que, no caso de câncer de mama, pode ser substituído por outras técnicas, como as CISH (hibridização in situ cromogênica, que não emprega equipamentos diferentes dos usados rotineiramente em imuno-histoquímica) e SISH (por hibridização in situ melhorada pela prata, técnica totalmente automatizada que utiliza microscopia ótica e permite análise molecular tissular em 6 horas), e se pergunta se isto se aplicaria às hemopatias. Foi respondido que não e que o teste FISH deveria ser realizado em todos os casos independente da citogenética. Também foi questionado quanto à falta de dados sobre a associação com a sobrevivência de pacientes; quanto à indicação de transplante, quanto à indicação de medicamento específico, quanto ao número de vezes que o exame é realizado por paciente, se o exame é realizado somente para o diagnóstico inicial ou durante o acompanhamento do tratamento como avaliação terapêutica. Foi respondido que em relação ao teste FISH cada doença requer sonda específica, porém o treinamento de pessoal é o mesmo. Os testes FISH aumentam a detecção de alterações genéticas dos casos mais prevalentes. Os testes citogenéticos não têm sensibilidade para detectar em larga escala. Com o teste FISH, é possível fazer a estratificação e avaliar o risco global e livre de progressão da doença. No SUS, a primeira linha de tratamento é a decisão por dois transplantes autólogos sequenciais. Foi questionado quantas vezes por caso é realizado o exame. Foi esclarecido que depende de recidiva pós-transplante. Foi questionado se na AIO foi considerado um exame por caso e se o gasto do teste citogenético foi descontado. Foi esclarecido que houve desconto do exame citogenético. Foi informado que, além do impacto orçamentário, tem-se o impacto financeiro, que também deve ser estimado e que utilizar a base populacional é muito complicado e tem levado muito a erro. Foi explicado que a estimativa populacional acarreta erros, porém muitas vezes não há dados nacionais suficientes. Que a elaboração e atualização dos documentos têm a participação de todas as secretarias, as áreas técnicas do Ministério da Saúde colaboram e mesmo os dados epidemiológicos também apresentam erros e a demanda aferida também apresenta erros. Foi pontuado que a demanda



aferida pelo demandante não é um dado absoluto e também apresenta erros. Foi esclarecido que o procedimento que o teste FISH está contemplado para doenças raras, como um procedimento secundário compatível com um procedimento principal específico de doença rara, cuja ampliação é, assim, inviável; assim sendo, a saída é criar um novo procedimento, caso a demanda seja recomendada pela Conitec e tenha a sua incorporação aprovada pelo SCTIE/MS. Em situações semelhantes, foram criados novos procedimentos, como o para a detecção de leucemias cromossoma Philadelphia positivo (mieloide crônica e linfóide aguda) por técnicas moleculares que além, do FISCH inclui o RT-PCR. A substituição do teste citogenético pelo teste FISH deve ser lenta devido às limitações dos laboratórios de referência e da capacitação da rede laboratorial. A diferença do impacto orçamentário do projetado para o real já é esperado, por isso a SAES sempre demanda que sejam levantados e analisados os dados estimados e os da vida real, para melhorar os cálculos das estimativas. Foi esclarecido pelo grupo colaborador que a demanda aferida é um pouco menor que a incidência aplicada. E que devido à dificuldade de estimar o valor do procedimento, pois há poucos exames realizados, então optou-se por usar o valor tabelado para doenças raras. Foi questionado pelo Plenário o fato de não ter valor preditivo do comparativo padrão e quais as consequências pós-incorporação. Foi esclarecido que a população é muito pequena, que o teste FISH é o padrão-ouro para detecção e não tem um comparativo adequado para sensibilidade, especificidade, uma razão de verossimilhança. O valor é mais de prognóstico que de diagnóstico. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação inicial favorável à incorporação, no SUS, do teste citogenético por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma.

Apreciação inicial da lenalidomida para terapia de manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Tecnologia: Lenalidomida.

Indicação: Tratamento de manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

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

Origem da demanda: Incorporação.



ATA: Esta demanda também está relacionada com a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde. A lenalidomida é um imunomodulador, indicado em monoterapia para o tratamento de manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo e submetidos ao TCTH. A busca por evidências clínicas teve como comparador a talidomida e foi realizada em duas etapas; na primeira, foram incluídas duas revisões sistemáticas (RS) e, na segunda, buscaram-se estudos que pudessem atualizar a RS de melhor qualidade metodológica. Ao final, foram mantidos os 05 (cinco) ensaios clínicos randomizados (ECR) já previamente incluídos na RS com meta-análise em rede selecionada, em que o comparador comum foi placebo ou observação, incluindo mais 02 (dois) relatos destes ECR. Não foram encontrados estudos que comparassem diretamente lenalidomida e talidomida. Entre os 05 (cinco) ECR, somente 01 (um) avaliou a talidomida. Todos os ECR foram considerados como de baixo risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança. A lenalidomida foi superior a talidomida na sobrevida livre de progressão (SLP), com a qualidade da evidência considerada moderada, mas não houve diferença entre os grupos que receberam lenalidomida e talidomida quanto aos desfechos sobrevida global (SG), eventos adversos (EA) graus 3 e 4 e EA relacionados ao sistema nervoso, com a qualidade da evidência avaliada como baixa. O “ranqueamento” do score-p para todos os desfechos favoreceu a lenalidomida em comparação com a talidomida. Não foi possível proceder-se à meta-análise da suspensão por EA, pois os resultados incluíram pacientes elegíveis e inelegíveis para o TCTH. Todavia, a taxa de suspensão da lenalidomida variou de 12% a 21%, e a da talidomida foi de 52%. Na avaliação de custo-efetividade (ACE), o custo unitário da lenalidomida foi de R\$ 650,70 (seiscentos e cinquenta reais e setenta centavos), alcançando um custo anual por paciente de cerca de R\$ 237,5 mil, e o custo unitário da talidomida foi de R\$ 1,55 (um real e cinquenta e cinco centavos), alcançando um custo anual por paciente de R\$ 565,75 (quinhentos e sessenta e cinco reais e setenta e cinco centavos). À progressão da doença, foi utilizado o valor da quimioterapia de células plasmáticas de 2ª linha, no valor de R\$ 1.715,60 (um mil e setecentos e quinze reais e sessenta centavos). Os dados utilizados para a elaboração das curvas de SG e SLP, assim como os dados de utilidade, foram oriundos de estudos internacionais. A lenalidomida apresentou efetividade incremental de 2,07 anos de vida ganhos (LY) e 1,77 anos de vida ajustados a qualidade (QALY), sendo a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 772.226,66/QALY. O custo da lenalidomida foi o parâmetro mais impactante na análise de sensibilidade determinística, seguido pelo *hazard ratio* da SLP. No Cenário 1, considerando o máximo de efetividade para a lenalidomida, a RCEI foi de R\$ 481.656,22/QALY e no Cenário 2, quando se obteve o mínimo de efetividade para a lenalidomida, a talidomida foi dominante. Na análise de impacto orçamentário (AIO),



considerando uma estimativa epidemiológica da população, além dos custos e das curvas de SG e SLP utilizados na ACE, o valor incremental variou de aproximadamente R\$ 361,1 milhões a R\$ 1,1 bilhão, a depender da participação de mercado (*market share*) da lenalidomida no decorrer dos cinco anos estimados, em um cenário de possível incorporação. A colaboradora do NATS/HC Unicamp informou que a justificativa para a avaliação da lenalidomida foi pelas altas taxas de interrupção do tratamento com talidomida pelos pacientes devido a ocorrência de EA, como a neuropatia periférica, segundo reportaram os especialistas em reunião de escopo, além do tempo médio de uso da lenalidomida ser de aproximadamente 26 (vinte e seis) meses e da talidomida de aproximadamente 07 (sete) meses, conforme encontrado nos estudos. Assim, não foram identificadas barreiras para a aceitabilidade da lenalidomida no SUS pelos pacientes ou demais partes interessadas. Contudo, destacou que a viabilidade da intervenção pode ser comprometida pelo preço da lenalidomida. As agências de avaliações de tecnologia em saúde NICE, SMC e CADTH recomendam o uso da lenalidomida para a indicação proposta, porém o NICE e o CADTH condicionam a recomendação a acordos comerciais e a melhora da relação de custo-efetividade da lenalidomida, respectivamente. No monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), foram identificados cinco potenciais medicamentos para a indicação proposta (carfilzomibe, daratumumabe, elotuzumabe, isatuximabe e ixazomibe). O daratumumabe possui registro na Anvisa, mas não para a indicação em pauta. Na perspectiva do paciente, um participante relatou os momentos que vem se sucedendo ao seu diagnóstico, aos 45 (quarenta e cinco) anos, dado em 2013, que envolve uma variedade de fármacos que têm utilizado em esquemas, incluindo a talidomida e a lenalidomida, alcançando resultados parciais; a realização do transplante autólogo, em 2014; a manutenção somente com lenalidomida, entre junho de 2015 e dezembro de 2020; e a progressão da doença a partir de fevereiro de 2021, com bons resultados alcançados até o momento utilizando um novo esquema, sem lenalidomida, mas contendo anticorpo monoclonal. Destacou que, atualmente, está se sentindo bem, mas que parte dos medicamentos que necessitou ou que está utilizando (como lenalidomida, denosumabe, daratumumabe e carfilzomibe) não são fornecidos pelo SUS. Questionado, o paciente relatou que tem conhecimento de pacientes que não estão alcançando os resultados esperados mediante os tratamentos que fazem, inclusive similares ao que ele recebe ou recebeu, e que acredita estar relacionado com a individualidade de cada um; que parte do seu tratamento, incluindo o transplante, tem sido por meio do SUS; que inicialmente utilizou a talidomida, por cerca de um ano e seis meses, mas que sentia desconforto gastrointestinal e neuropatia periférica (cãibras, dores e formigamento), e que posteriormente passou a utilizar a lenalidomida, mas com menos EA e que, quando ocorria, estes eram de menor



intensidade. Na sequência, o Plenário da Conitec discutiu questões como: (i) os resultados de eficácia e segurança da lenalidomida e da talidomida, tanto de forma direta quanto indireta; (ii) a qualidade da evidência ser de baixa a moderada; (iii) o custo da lenalidomida frente ao seu benefício; (iv) o impacto da SG frente a SLP na tomada de decisão, mesmo reconhecendo ser mais difícil de se verificar SG em doenças incuráveis, necessitando de estudos com maior tempo de acompanhamento; (v) a forma de administração da lenalidomida (oral, assim como a da talidomida) tende a favorecer o seu uso na manutenção frente ao bortezomibe (subcutâneo, que necessita de auxílio profissional); (vi) a média do tempo de utilização da lenalidomida na manutenção ser consideravelmente maior diante da talidomida; (vii) a utilização da quimioterapia de células plasmáticas de 2ª linha nos cálculos não parece ser o mais indicado, pois há procedimentos específicos para a quimioterapia de mieloma múltiplo, e tende a impactar na AE e na AIO; e (viii) a possibilidade de se fazerem novos cálculos para a ACE e a AIO, considerando os valores do procedimento de quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse 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 lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Considerou-se o elevado impacto orçamentário incremental e a relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

Apreciação inicial da lenalidomida para terapia de indução e manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Tecnologia: Lenalidomida.

Indicação: Tratamento de indução e manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

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

Origem da demanda: Incorporação.

ATA: Esta apreciação inicial também está relacionada com a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde. A lenalidomida é um imunomodulador, que, em terapia combinada, é indicada para o tratamento de pacientes



com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis para o TCTH. Na busca por evidências clínicas, foram considerados 07 (sete) revisões sistemáticas com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam a lenalidomida frente a talidomida em múltiplos esquemas terapêuticos para a indicação proposta. A RS com melhor qualidade metodológica teve a sua estratégia de busca como base para uma possível atualização de estudos em sua seleção. Todavia, não foram encontrados novos ECR que pudessem alterar os resultados da RS. Assim, o conjunto da evidência considerou todas as RS e foi dividido em 02 (duas) comparações, lenalidomida e dexametasona até a progressão da doença (RDc) *versus* talidomida e dexametasona até a progressão da doença (TDc) e melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida (MPR-R), *versus* melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida (MPT-T). Para a sobrevida global (SG), 03 (três) RS mostraram superioridade para o esquema RDc frente ao TDc, mas sem diferença entre os esquemas MPR-R e MPT-T. Para sobrevida livre de progressão (SLP), 01 (uma) RS não apresentou diferença entre os esquemas RDc e TDc, enquanto outras 02 (duas) RS mostraram superioridade para o esquema RDc, ao passo que não foi demonstrada diferença entre os esquemas MPR-R e MPT-T em 05 (cinco) RS. Para eventos adversos (EA) graves, nenhuma RS apresentou resultados para RDc e TDc, enquanto os pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco do que aqueles tratados com MPT-T. Para EA neurológicos, pacientes tratados com RDc apresentaram menor risco para graus de toxicidade 3 e 4 do que aqueles com tratados com TDc. Pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de polineuropatia graus 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T. Para suspensão do tratamento por EA, não houve diferença entre os esquemas, seja com dois ou com três medicamentos. Para a RS de melhor qualidade metodológica, considerando o RDc *versus* o TDc, a qualidade da evidência foi considerada baixa para SG e muito baixa para SLP e suspensão por EA; considerando o MPR-R *versus* o MPT-T, a qualidade da evidência foi considerada baixa para SG, SLP e suspensão por EA, e moderada para EA graves. Na avaliação de custo-efetividade (ACE), foram utilizados o custo unitário de lenalidomida de R\$ 650,70 (seiscentos e cinquenta reais e setenta centavos), associado ao valor do procedimento de quimioterapia de células plasmáticas de 1ª linha, R\$ 427,50 (quatrocentos e vinte e sete reais e cinquenta centavos), o custo unitário da talidomida de R\$ 1,55 (um real e cinquenta e cinco centavos), associado ao valor do procedimento de quimioterapia de células plasmáticas de 1ª linha, R\$ 427,50 (quatrocentos e vinte e sete reais e cinquenta centavos). Na progressão da doença, foi utilizado o valor do procedimento de quimioterapia de células plasmáticas de 2ª linha, de R\$ 1.715,60 (um mil e setecentos e quinze reais e sessenta centavos). Os dados utilizados para a elaboração das curvas de SG e SLP, assim



como os dados de utilidade, foram oriundos de estudos internacionais. Considerando o RDc (intervenção) *versus* o TDc (comparador), a efetividade incremental foi de 2,65 por anos de vida ganhos (LY) e de 1,66 por anos de vida ajustado a qualidade (QALY) e o custo incremental foi de R\$ 800.904,08; já a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 482.008,72/QALY; considerando o MPR-R (intervenção) *versus* o MPT-T (comparador), a efetividade incremental foi de 0,24 LY e de 0,15 QALY e o custo incremental foi de R\$ 371.896,41; já a RCEI foi de R\$ 2.418.782,83/QALY. As análises de sensibilidade determinísticas indicaram que a SG com a lenalidomida foi o parâmetro mais impactante nos esquemas RDc *versus* TDc, seguido pela SLP com a lenalidomida; ao passo que o custo da lenalidomida foi a variável de maior impacto nos esquemas MPR-R *versus* MPT-T. Na análise de impacto orçamentário (AIO), foi considerado uma estimativa epidemiológica da população, além dos custos e das curvas de SG e SLP utilizados na ACE. Para os esquemas RDc (intervenção) *versus* TDc (comparador), o impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos variou de aproximadamente R\$ 176,3 milhões a R\$ 529,0 milhões, a depender da participação de mercado (*market share*) de cada esquema ao longo dos cinco anos; para os esquemas MPR-R (intervenção) *versus* MPT-T (comparador), o impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos variou de aproximadamente R\$ 144,4 milhões a R\$ 433,3 milhões, a depender do *market share* de cada esquema ao longo dos cinco anos. A colaboradora do NATS/HC Unicamp informou que a justificativa para a avaliação da lenalidomida foi pelas altas taxas de interrupção do tratamento com talidomida pelos pacientes devido a ocorrência de EA, como a neuropatia periférica, segundo reportaram os especialistas em reunião de escopo do PCDT. Assim, não foram identificadas barreiras para a aceitabilidade da lenalidomida no SUS pelos pacientes ou demais partes interessadas. Contudo, destacou que a viabilidade da intervenção pode ser comprometida pelo preço da lenalidomida. Nas recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, o NICE, o SMC e o CADTH recomendam o uso da lenalidomida para a indicação proposta. O CADTH condiciona o reembolso no caso de pacientes com boa performance (resultado terapêutico) do medicamento e o NICE e o SMC nos casos pacientes com contraindicação ou intolerância à talidomida. O NICE também menciona acerca da garantia de acordo comercial com o fabricante da lenalidomida. No monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), foram detectados 04 (quatro) medicamentos potenciais para a indicação proposta (daratumumabe, isatuximabe, carfilzomibe e o ixazomibe). Na sequência, além da discussão e das ponderações sobre o tema anterior, que tratou da lenalidomida para terapia de manutenção em caso de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TCTH, com destaque para as eficácia, segurança e custo da lenalidomida frente à talidomida, o Plenário da Conitec considerou questões como: (i) os



critérios de inelegibilidade do TCTH autólogo para pacientes com mieloma múltiplo, com destaque para a idade limite do paciente; (ii) a finalidade do TCTH em recuperar a condição medular óssea do paciente após quimioterapia intensiva; (iii) a toxicidade dos esquemas terapêuticos avaliados em caso de pacientes que não poderão se submeter ao TCTH; (iv) a baixa qualidade das evidências apresentadas; e (v) a possibilidade de se fazerem novos cálculos para a ACE e a AIO, considerando os valores do procedimento de quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo. Todos os 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 lenalidomida para terapia de indução e manutenção em pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Considerou-se o elevado impacto orçamentário incremental e a relação de custo-efetividade da lenalidomida diante da talidomida.

Apreciação inicial do daratumumabe em monoterapia ou associado, na terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Tecnologia: Daratumumabe

Indicação: Mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Origem da Demanda: Inclusão

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

ATA: O tema apresentado compõe a revisão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do mieloma múltiplo. A técnica iniciou a apresentação com o acrônimo PICO e o fluxograma PRISMA com os resultados da etapa de seleção de estudos, realizada em julho de 2021. Na sequência, foram apresentadas as características dos 11 estudos incluídos no PTC, sendo um ECR e dez revisões sistemáticas. Não foram identificados estudos observacionais e nem ECR que avaliaram o daratumumabe em monoterapia. A associação do daratumumabe com o bortezomibe e a dexametasona demonstrou superioridade à associação do bortezomibe com a dexametasona nos quatro desfechos substitutos analisados no ECR Castor. A qualidade de vida foi avaliada e não houve diferença nos grupos analisados no estudo Castor. A confiança da evidência foi considerada moderada e alta nos desfechos apresentados. As revisões sistemáticas foram consideradas de qualidade criticamente baixa e identificaram superioridade nos



esquemas contendo daratumumabe, com segurança aceitável. Em consulta a outras agências de ATS, foram identificadas recomendações favoráveis pelo NICE, SMC, PBAC e CADTH. A partir da avaliação econômica, na qual foi conduzida uma análise de custo-efetividade utilizando o modelo de Markov e medidas de efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (LY), verificou-se que o daratumumabe associado aos bortezomibe e dexametasona resultou em maior benefício clínico e maior custo total de tratamento na comparação com bortezomibe associado a dexametasona. O valor de razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 802.000,00 para o desfecho QALY e R\$ 690.000,00 no desfecho LY. Para a análise de impacto orçamentário, estimou-se que o daratumumabe geraria um impacto incremental de mais de R\$ 2,3 bilhões em cinco anos. Na apresentação do MHT, havia dez medicamentos potenciais para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Após a apresentação, os membros do Plenário iniciaram a discussão sobre o tema. Inicialmente, questionou-se o horizonte temporal de 30 anos, adotado na análise de custo-efetividade. O técnico responsável por esta parte da apresentação informou que se espelhou em outros estudos publicados. Um segundo membro comentou sobre a qualidade da evidência das revisões sistemáticas em relação à conclusão da técnica de que os dados de eficácia eram robustos. A técnica esclarece que somente as revisões sistemáticas foram consideradas de qualidade criticamente baixa e que as conclusões do PTC se basearam no único ECR incluído (estudo Castor). Todos os 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 daratumumabe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Apreciação inicial das hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento e com diagnóstico de osteogênese imperfeita.

Tecnologia: Hastes intramedulares telescópicas (extensíveis).

Indicação: Uso em caso de crianças e adolescentes em fase de crescimento e com diagnóstico de osteogênese imperfeita (OI) a serem submetidas à cirurgia ortopédica para correção de deformidades ósseas e prevenção de fraturas.

Origem da Demanda: Incorporação.

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



Apreciação inicial do tema: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO/SAES/MS).

Apresentação das informações adicionais:

ATA: Iniciou-se sua apresentação, informando que se tratava da apreciação inicial das hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento e com diagnóstico de osteogênese imperfeita. A demanda saiu da reunião de escopo para a atualização Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da OI. A reunião de escopo contou com a participação de especialistas; representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS); e Metodologistas do NATS/INTO/SAES/MS. Posteriormente, foram apresentados a definição da doença, sinais e sintomas, dados epidemiológicos e os tratamentos com hastes disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a ficha técnica da tecnologia avaliada. Depois, foram apresentados os resultados da revisão de literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO). Segundo o NATS/INTO, a busca recuperou 16 (dezesesseis estudos) estudos (sendo uma coorte retrospectiva, doze estudos de séries de casos e três relatos de casos). Os estudos avaliaram os seguintes desfechos: sobrevida livre de revisão, taxas de cirurgias e complicações. O risco de viés, avaliado pela ferramenta ROBINS-I, para o estudo de coorte retrospectivo, foi considerado como de alto risco. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sendo julgada como muito baixa a baixa. Os estudos de séries de casos e de relatos de casos não entraram na avaliação do GRADE e não foram avaliados acerca da sua qualidade metodológica. No geral, as evidências sugerem um menor risco de falha, uma maior sobrevida e uma menor taxa de revisão cirúrgica favorecendo as hastes Fassier Duval (FD) quando comparadas aos implantes não extensíveis. A análise de custo-efetividade demonstrou que as hastes telescópicas FD evitam 1,39 revisão de cirurgia por paciente em nove anos, mediante um investimento (isto é, custos médicos diretos totais) que variou de R\$ 12.412 a R\$ 18.017, a depender do comparador. Dessa forma, as hastes telescópicas FD apresentaram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.990 (*versus* fios de Kirschner), de R\$ 12.981 (*versus* fios de Steinmann) e de R\$ 8.949 (*versus* hastes flexíveis). Nas análises de sensibilidades determinísticas, as hastes telescópicas também apresentaram custos incrementais, e neste caso, as RCEIs variaram de R\$ 5.124 a R\$ 27.338. Além disso, as análises de sensibilidade probabilísticas corroboram os resultados das análises determinísticas, mostrando que as hastes telescópicas FD têm 95% de probabilidade de ser uma opção custo-efetiva a um limiar de custo-efetividade de 1 PIB *per capita* (R\$ 33.593,82; em 2018 R\$ 36.512 para 2022) A AIO apontou



para uma estimativa de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3,6 milhões. Considerando as análises de sensibilidade, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 2,6 milhões a R\$ 5,6 milhões. As variáveis que mais impactaram no modelo foram o preço considerado, a efetividade das tecnologias, a prevalência da osteogênese imperfeita e a proporção de indicação de cirurgia ortopédica. Não foram localizadas recomendações em agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. O resultado do monitoramento do horizonte tecnológico identificou três depósitos patentários chineses do ano de 2019 e relacionados às hastes intramedulares telescópicas. Após as apresentações das evidências clínicas e econômicas, os membros da comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca da incorporação do das hastes telescópicas. Todos os 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, das hastes telescópicas para correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento e com diagnóstico de osteogênese imperfeita.

Apreciação inicial do Teste de Provocação Oral (TPO) para o diagnóstico definitivo de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Tecnologia: Teste de provocação oral

Indicação: Diagnóstico e monitoramento de pacientes de até 24 meses de idade e com alergia à proteína do leite de vaca

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS).

ATA: A discussão do tema foi apresentada inicialmente pelo técnico do DGITIS/SCTIE/MS, quando se expôs sobre o TPO, indicado para o diagnóstico de APLV. Foi mostrada a indicação, a prevalência da doença, que, de acordo com levantamento feito pela Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (CGAN/SAPS/MS), por meio de questionário eletrônico, no período entre 16 de setembro a 14 de outubro de 2019, com 824 respondentes, estima-se que a prevalência de crianças com APLV no Brasil seja de 1,2% no cenário analisado. Ainda na mesma temática, foram mostrados os preços estimados para o exame, estabelecido em R\$ 47,59, e seus comparadores, o exames de Pesquisa de Imunoglobulina E e o teste cutâneo de leitura imediata. Nos resultados das buscas de evidências, foram recuperadas 4 revisões sistemáticas com artigos de boa qualidade pelo AMSTAR2 e que apresentaram resultados de superioridade para o TPO, ou seja, o exame é o recomendado nos artigos e também nos

consensos de especialistas e se mostra superior na acurácia e segurança frente aos outros. Nas avaliações econômicas, foi estimado o custo-utilidade, em termos de TPO *versus* Pesquisa de Imunoglobulina E, obtendo-se a dominância do TPO, com um Custo incremental: -R\$ 1.272 e QALY incremental: +0,009. Na comparação entre o TPO *versus* Teste cutâneo de leitura imediata, também houve dominância do TPO com custo incremental de -R\$ 526 e QALY incremental de +0,008. O impacto orçamentário ainda mostrou no Cenário 1 (implantação total) uma economia de R\$ 120.499.679 no primeiro ano e de R\$ 589.253.518 no acumulado e no Cenário 2 (introdução gradativa), -R\$ 72.299.808, no primeiro ano e -R\$ 470.085.225 no acumulado de 5 anos. Destaca-se que a economia se dá pela otimização do recurso, uma vez que o teste com maior acurácia permite tratar uma população de forma mais acertada, evitando o uso de fórmulas nutricionais. Finda a apresentação, o membro da SAES alertou sobre a necessidade da incorporação e reforçou o aspecto da economia pela otimização do uso da tecnologia. Em concordância com outros membros da Conitec, fez um breve questionamento e reflexão sobre a incorporação na prática, e a necessidade do atendimento especializado. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, do Teste de Provocação Oral (TPO) para o diagnóstico definitivo de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV

Solicitação: Atualização.

Demandante: Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Origem da demanda: Ofício nº 3456/2021/CGAHV/DCCI/SVS/MS.

Apreciação inicial do PCDT: A técnica da CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS contextualizou que se tratava da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV, publicado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 22, de 25 de maio de 2017, solicitada por meio do Ofício nº 3456/2021/CGAHV/DCCI/SVS/MS. O texto foi apresentado à Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, à sua 95ª Reunião, realizada dia 25/11/2021. A especialista do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções



Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) apresentou o tema. Informou que a Profilaxia Pré-Exposição, PrEP, do inglês *Pre-Exposure Prophylaxis*, ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) consiste no uso de antirretrovirais (ARV) orais para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV. Atualmente, o SUS dispõe da combinação de dois antirretrovirais, o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) 300mg e a entricitabina (FTC) 200mg, para o PrEP. Essa combinação foi avaliada pela Conitec para populações sob maior risco de adquirir o HIV, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o que resultou em sua incorporação, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 21/2017. A atualização do Protocolo propõe as seguintes alterações: i) mudanças nos critérios de indicação da PrEP no Brasil: considerando que a PrEP deve ser ofertada como uma opção de prevenção adicional para pessoas com risco substancial de infecção por HIV como parte de abordagens de prevenção combinada, foi proposta a ampliação das populações que podem se beneficiar da PrEP, além dos grupos já conhecidos; ii) ampliação da faixa etária para indicação da PrEP, a partir da alteração da bula na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, que passou a indicar a combinação para permitir práticas sexuais mais seguras na profilaxia pré-exposição (PrEP), assim buscando reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente por adultos e adolescentes, a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg; iii) mudança na posologia inicial do medicamento com a inclusão da “dose de ataque”: o documento propõe recomendar o início da profilaxia com uma dose de ataque de dois comprimidos de TDF/FTC no primeiro dia de uso, seguido de um comprimido diário, desde que os indivíduos recebam orientações dos possíveis riscos conforme a prática sexual, da necessidade do uso consistente e diário, sem perdas de doses do medicamento, e do uso do preservativo de barreira para proteção durante este período; assim as medidas protetivas devem ser mantidas; e iv) mudanças no seguimento laboratorial da PrEP com a proposta de retirada da recomendação de realização de exame de ureia, proteinúria, AST/TGO e ALT/TGP. Salientou que a PrEP deve ser recomendada a todos os indivíduos das populações-chave que apresentem riscos aumentados para infecção pelo HIV, mas também deve ser considerada para pessoas sem infecção pelo HIV que apresentem critério para seu uso conforme suas práticas sexuais, número de parceiros, uso inconsistente de preservativos e qualquer outro contexto específico associado a um maior risco de infecção e demonstrem interesse e motivação pelo uso do medicamento. Ao finalizar a apresentação, o representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) questionou se a SVS fez algum estudo após a implementação da PrEP no sentido de correlações com o possível aumento dos casos de sífilis no Brasil. Sobre a questão, a SVS respondeu que, uma vez que mais pessoas são diagnosticadas



e tratadas devido à disponibilidade de testes e ARV, a compensação de risco foi discutida. Também relatou ter elaborado um relatório de monitoramento de acompanhamento da PrEP, comprometendo-se a apresentá-lo junto ao retorno da Consulta Pública do Protocolo. Não houve mais questionamentos pelos membros do Plenário. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesse com o tema. A matéria foi encaminhada para consulta pública com parecer favorável à atualização do PCDT.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV.

Protocolo de Uso da Profilaxia Primária para Hemofilia Grave

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

Demandante: Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET/SAES/MS)

Apresentação inicial do PCDT: Feita por especialista da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET/SAES/MS).

Consulta Pública (CP) nº 78/2019: Disponibilizada no período de 31/12/2019 a 30/01/2020.

ATA: A especialista da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET/SAES/MS) iniciou a apresentação, contextualizando a atualização do Protocolo de Uso para Profilaxia Primária para Hemofilia grave publicado pela Portaria Conjunta nº364/SAES e SCTIE/MS, de 06/05/2014. Informou que a apreciação inicial da atualização ocorreu à 84ª Reunião do Plenário da Conitec, em 04/12/2019, e que o Relatório esteve em consulta pública no período de 31/12/2019 a 30/01/2020, recebendo 430 contribuições. Destas contribuições, a maioria (43%) foram de familiares, amigos ou cuidador de pacientes; 42% de pacientes; 9% de profissionais da saúde; 4% de interessados no tema; e 2% de especialistas. Salientou que o Protocolo tem como alvo os pacientes que mais apresentam sangramentos e comorbidades. Mencionou que todas as contribuições recebidas foram lidas e analisadas e que algumas contribuições foram acatadas e outras foram respondidas. Entre as sugestões acatadas, foram citadas: a forma de definição das três modalidades de profilaxia da hemofilia e a reescrita do texto para uma melhor compreensão da recomendação de quando iniciar a profilaxia. Neste sentido, relatou que, o início da profilaxia após o segundo episódio de hemartrose é justificada pela baixa frequência de hemartrose em alguns pacientes com hemofilia grave (10%-15%), que justifica que a profilaxia possa ser iniciada mais tarde. Foi informado que alguns trechos foram reescritos para melhor compreensão, tais como: inclusão da informação quanto à intensidade da profilaxia;



adição de observações para melhor entendimento dos critérios de inclusão do protocolo (“os pacientes que deverão ser incluídos imediatamente logo após a ocorrência do primeiro episódio de hemartrose, ou sangramento grave, sejam estes espontâneos ou pós-traumáticos” e “entende-se como sangramento grave aqueles que ocorrem em sítios nobres e com critérios de gravidade (como, por exemplo, sangramento no sistema nervoso central e outros sangramentos internos, incluindo grandes hematomas e síndrome de compartimento”). Também foi relatado que os pacientes com hemofilia A ou B grave que apresentarem dosagem de fator VIII ou IX inferior a 2% e que não preencherem critérios de inclusão na profilaxia primária (isto é, que tenham 3 ou mais anos de idade ou dois ou mais episódios de hemartrose) deverão ser incluídos na profilaxia secundária; que a versão atualizada ganhou um outro formulário para preenchimento, disponível no anexo do documento - Anexo IVb, e que o Anexo V foi atualizado. Em suma, a nova versão do protocolo atualizou as referências da literatura, trouxe um texto mais explicativo com nova redação em diversos trechos e anexos, entretanto não foram alterados os critérios do tempo de inclusão nem de suspensão da profilaxia, por ausência de evidências na literatura. Após apresentação, não houve questionamentos. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse com o tema.

Recomendação: Os membros presentes à 104ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada dias 08 e 09 de dezembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, pela aprovação da atualização do Protocolo de Uso da Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 683/2021.

Apreciação inicial da alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com Síndrome Mielodiplásica de Baixo Risco.

Tecnologia: Alfaepoetina

Indicação: Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco (SMD-BR) em pacientes adultos.

Origem da Demanda: Ampliação de uso.

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

ATA: Tema apresentado por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O membro do NATS abordou brevemente a síndrome em pauta, a qual já é contemplada em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério



da Saúde, que estão em atualização. Entretanto, pontuou-se que, atualmente, apenas os pacientes que têm indicação para o tratamento com quimioterápicos antineoplásicos poderiam fazer uso da alfaepoetina também, por meio dos procedimentos oncológicos do SUS. Por isso, em reunião de escopo, os especialistas solicitaram a avaliação da ampliação de uso da alfaepoetina, visando à sua disponibilização a pacientes que não necessitassem de medicamentos antineoplásicos. Em seguida, o apresentador abordou as informações técnicas do medicamento, seu preço praticado, quantidade a ser utilizada por ano, de 96 ampolas de 10.000 UI, e iniciou a parte de evidências clínicas, demonstrando a pergunta PICO definida pelo grupo elaborador. Considerando o suporte transfusional como comparador, elencaram-se os desfechos de resposta eritroide, sobrevida, qualidade de vida e segurança. Após a realização de uma meta-análise dos resultados de dois artigos selecionados para o Relatório, verificou-se um benefício clínico referente à resposta eritroide com a alfaepoetina (RR 4,34; IC95% 1,91 a 9,85), que se mostrou o achado mais relevante. Já o desfecho de segurança foi semelhante entre as intervenções comparadas. A qualidade da evidência, segundo o GRADE, foi considerada moderada para ambos. Quanto à avaliação econômica, obteve-se uma Razão de Custo-Efetividade Incremental de - R\$ 294,38 por resposta eritroide alcançada com alfaepoetina, por se mostrar mais eficaz e com menor custo do que o suporte transfusional. Assim, também estimou-se uma economia de um pouco menos de R\$ 138 milhões no acumulado de cinco anos com o uso da alfaepoetina. Em seguida, a técnica do DGITIS apresentou o Monitoramento do Horizonte Tecnológico, no qual se detectaram duas tecnologias, o luspatercept e o roxadustat. Entretanto, não foram encontrados registros sanitários vigentes na Anvisa, FDA (EUA) ou EMA (União Europeia) para ambos os medicamentos. Iniciada a discussão do Plenário, um dos membros levantou a questão de que a alfaepoetina já tem seu uso possível por meio dos procedimentos oncológicos de síndrome mieloproliferativa rara no SUS. Contudo, posteriormente esclareceu-se que a presente avaliação focou em pacientes com anemia devida a síndrome mielodisplásica de baixo grau, que, justamente, não teriam indicação para a quimioterapia e, portanto, não poderiam ter acesso à alfaepoetina por meio dos procedimentos da assistência oncológica. Dessa forma, concluiu-se que a ampliação de uso estaria no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso, no SUS, da alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Grau.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

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

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

Origem da demanda: Tempo do documento. Atualização do protocolo.

Apreciação inicial do PCDT/DDT: Apresentação feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) e representante do Grupo Elaborador – Cochrane Brasil.

ATA: A técnica do DGITIS iniciou a apresentação, contextualizando o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) Agudo. Trata-se da atualização do PCDT vigente, aprovado pela Portaria nº 664/GM/MS, de 12 de abril de 2012. A reunião de escopo ocorreu dia 30 de março de 2021, por videoconferência, e contou com a participação de especialistas, representante de associação de pacientes, representantes de áreas técnicas do Ministério da Saúde, metodologistas do grupo elaborador e do Hospital Moinhos de Vento (HMV). A reunião de recomendação ocorreu em dois dias, 29 de outubro e 05 de novembro de 2021, e contou com os mesmos participantes da reunião de escopo. O documento foi avaliado à 95ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em que foi solicitada a inclusão de citação aos documentos já elaborados sobre o tema no âmbito do Ministério da Saúde, parâmetros mais objetivos nos critérios de inclusão e locais de atendimento preferenciais ao paciente com AVCi Agudo. Após a contextualização, a representante do Grupo Elaborador apresentou o conteúdo do PCDT, enfatizando as principais alterações que ocorreram no referido documento. Na introdução, foram atualizados os dados de prevalência, incidência, fatores de risco e mortalidade do AVC. Os critérios de elegibilidade para realização de trombólise com alteplase foram alterados, foram incluídos critérios para realização da trombectomia mecânica e os critérios de exclusão foram divididos em relativos e absolutos. Para a avaliação das evidências científicas, adotou-se o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Foram levantadas evidências científicas sobre o uso dos medicamentos alteplase e tenecteplase, realização de trombectomia conforme janelas de início de sintomas, e de anestesia geral *versus* sedação consciente em pacientes elegíveis para a trombectomia mecânica. Tecnologias de uso *off-label* para AVCi Agudo, como a tenecteplase, não foram preconizadas no PCDT. Foi elaborado e incluído um fluxograma de tratamento. Os aspectos de monitoramento e de regulação,



controle e avaliação pelo gestor foram reescritos e informações sobre as evidências encontradas foram incluídas no Apêndice 1. Não houve questionamento pelos membros 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 do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.

Membros do Plenário – 09 de dezembro de 2021

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

Ausentes: Anvisa e SE.

Teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em caso de pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos.

Tecnologia: Teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita.

Indicação: Detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino.

Origem da Demanda: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da Conitec presentes à 103ª Reunião Ordinária, realizada dia 11 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em caso de pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

Consulta Pública (CP) nº 95/2021: Disponibilizada no período de 22/11/2021 a 01/12/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 95/2021: Um representante da SVS, secretaria demandante do processo de incorporação em análise, fez uma breve apresentação da justificativa da proposta de análise do Teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em caso de pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos.



ATA: No contexto da demanda, foi apresentada uma síntese das evidências científicas sobre a utilização do teste em banco de amostras. Tendo em vista a amostra utilizada e o intervalo de confiança no nível de 95%, para resistência a rifampicina ou dapsona, a sensibilidade mínima foi de, respectivamente, 77% e 82%, e a especificidade mínima foi de 95%, considerando ambos os fármacos. Já para o ofloxacino, observou-se grande variação na sensibilidade, com o valor mínimo de 3% em um estudo e 40% em outro. A especificidade do teste foi mais consistente, com o mínimo de 94% para ofloxacino e 95% para rifampicina e dapsona. A qualidade da evidência foi considerada de baixa qualidade para a sensibilidade na detecção de resistência a rifampicina ou dapsona. Para o ofloxacino, foi considerada de muito baixa qualidade. Para a especificidade, a evidência foi considerada de moderada qualidade para os três fármacos. Referente à Avaliação Econômica em análise de custo-minimização, a adoção do teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita representou redução de 31,26%, considerando o valor desse teste em relação ao comparador. Para a Avaliação de Impacto Orçamentário, foi projetado para um período de cinco anos, na perspectiva do SUS. Estima-se que a adoção da tecnologia representará redução de R\$ 3,4 milhões, considerando a população elegível. Para a ampliação de elegibilidade pretendida, estima-se uma redução de R\$ 8,9 milhões em cinco anos. Quanto à Consulta Pública 95/2021, houve 51 contribuições. Dessas, 50 (98,04%) foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e 01 (1,96%) declarou não saber opinar sobre o tema. Nenhuma opinião contrária foi registrada. De todas, 11 técnico-científicas (concordam 100%) e 40 experiência ou opinião (39 concordam: e 01 não sabe opinar). No geral, analisadas as contribuições, observou-se que não foram apresentados argumentos que indicassem a necessidade de mudança de entendimento sobre a recomendação preliminar. De forma majoritária (98,04%), as opiniões fortalecem a decisão, principalmente com argumentos baseados na expectativa positiva com a nova tecnologia e a possibilidade de ampliação do acesso ao diagnóstico, tratamento e vigilância da hanseníase resistente no Brasil. Não foram adicionadas na CP referências que pudessem modificar a decisão preliminar da Conitec. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do Teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para a detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 684/2021.



Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase.

Tecnologia: Teste de determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* por meio de teste rápido imunocromatográfico

Indicação: Diagnóstico complementar da hanseníase em indivíduos suspeitos.

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

Origem da demanda: Incorporação

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec presentes à sua 103ª Reunião Ordinária, dia 11 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase.

Consulta Pública (CP) nº 96/2021: A Consulta Pública nº 96 foi realizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 96/2021: Foram recebidas 51 contribuições, sendo 14 técnico-científicas e 37 de experiência e opinião. Todas as contribuições, opinaram a favor da recomendação preliminar.

ATA: O colaborador do DGITIS/SCTIE/MS iniciou a apresentação contextualizando a demanda, definindo a hanseníase como uma doença negligenciada e com o segundo maior número mundial de casos no Brasil, e apresentou ainda a definição do teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM contra o antígeno PGL-1 do *Mycobacterium leprae*, ressaltando que não se trata de um teste diagnóstico, pois não diferencia doentes e saudáveis, apenas identifica contactantes. É esclarecido o fluxo diagnóstico, conforme propôs a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e, enfim, relembra a recomendação preliminar favorável à incorporação do teste rápido ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em seguida, fez a apresentação dos resultados da Consulta Pública, pela qual foram recebidas 51 contribuições, sendo 14 técnico-científicas e 37 de experiência e opinião. Todas as contribuições, opinaram a favor da recomendação preliminar. Algumas contribuições foram destacadas, de profissionais da saúde que têm prática clínica e contato com o teste rápido. De acordo com estes profissionais, a incorporação do teste poderia resultar em otimização do tempo de diagnóstico e do tempo de início de tratamento do paciente, isto porque o teste possibilitaria a determinação qualitativa do antígeno na amostra, resultando na exclusão de indivíduos negativos e proporcionando o diagnóstico em caso positivo, com aplicação da baciloscopia. Foi recebida uma relevante contribuição da Sociedade Brasileira de Hansenologia, que apontou para a necessidade de novos



estudos com tempo de seguimento prolongado a fim de verificar o desenvolvimento da doença em casos falso-positivos ou se a positividade do contato com o bacilo resultaria num futuro próximo no desenvolvimento da hanseníase como quadro clínico. Destacou-se a importância do teste rápido no fluxo diagnóstico, que em caso positivo orientaria o encaminhamento do indivíduo para um exame de baciloscopia e confirmação diagnóstica, enquanto, em caso negativo, o indivíduo seria ainda acompanhado clinicamente, com reavaliações na presença de lesões suspeitas. Este fluxo reforça uma economia ao SUS, considerando que seriam reduzidos os números de baciloscopias negativas, portanto, redução de gastos em insumos. A Sociedade Brasileira de Dermatologia também contribuiu, manifestando-se favorável ao fluxo diagnóstico apresentado, mas levantou duas preocupações relevantes relacionadas à realização da baciloscopia por laboratórios públicos qualificados e a dificuldade de encaminhamento de casos inconclusivos para unidades de referência. A respeito disso, a participação de um especialista em dermatologia foi esclarecedora, acrescentando sobre os aspectos da implementação do teste na rede de referência para tratamento da hanseníase. Sobre a incorporação de um teste confirmatório, que seria o PCR, a rede já possui centros especializados na sua realização, que seriam os LACEN. Sobre a avaliação econômica apresentada à apreciação inicial do tema, foram questionados os cenários de utilização das tecnologias que dominariam a prática clínica atual. Acerca desta questão, o colaborador do DGITIS apresentou um novo quadro sumário dos desfechos econômicos de incorporação do teste rápido junto à baciloscopia e ao PCR, que não dominariam em números de falsos-negativos a cada 100 testes (2,85 *versus* 2,24) a realização de baciloscopia e PCR, apenas. É importante considerar que a presença do teste rápido neste fluxo resultaria na não realização da baciloscopia, que pode ser um exame estressante e dolorido para o paciente, além de mais custo que o teste rápido. Para se “igualar” a uma realidade comparável e tão eficiente como o teste rápido+baciloscopia+PCR, a baciloscopia+PCR deveria ser realizada em pelo menos 95% dos casos suspeitos de hanseníase, o que sabidamente não seria alcançado na prática clínica. Em discussão, estes aspectos foram reforçados pelo especialista presente. Solicitando a fala, o representante da SVS relembra importância da avaliação desta tecnologia, dando visibilidade à chegada do mês de janeiro e o dia mundial de luta contra a hanseníase e destacando a finalização próxima do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Em geral, os argumentos acrescentados pela área técnica, pelo grupo elaborador e pelas contribuições dadas à CP mencionam os benefícios da realização do diagnóstico precoce e descentralizado, para minimização de risco de sequelas e estigmas da doença para os pacientes e seus familiares. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.



Recomendação: Os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação, no SUS, do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 685/2021.

Teste molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real para detecção qualitativa de *Mycobacterium leprae* em amostras de biópsia de pele ou de nervos para diagnóstico de hanseníase

Tecnologia: Teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* por meio da técnica de Reação em Cadeia Polimerase em tempo real

Indicação: Diagnóstico de hanseníase em pacientes suspeitos.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário da Conitec presentes à sua 103ª Reunião Ordinária, dia 11 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de *Mycobacterium leprae* para diagnóstico de hanseníase, em amostras de biópsia de pele ou de nervos.

Consulta pública (CP) nº 98/2021: Disponível entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021.

ATA: O colaborador do DGITIS inicia a apresentação, contextualizando a demanda, definindo a hanseníase como uma doença negligenciada e com segundo maior número mundial de casos no Brasil, e apresentou ainda a definição do teste de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR), que detecta marcadores genéticos específicos, qualitativamente, ampliando a acurácia diagnóstica laboratorial da hanseníase e subsidiando a vigilância de contato de pacientes, para favorecer o seu diagnóstico precoce. É esclarecido o fluxo diagnóstico, conforme propôs a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e, enfim, relembra a recomendação preliminar da Conitec favorável à incorporação do teste rápido ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em seguida, faz-se a apresentação dos resultados da Consulta Pública, pela qual foram recebidas 150 contribuições, sendo 30 técnico-científicas e 120 de experiência e opinião. Todas as contribuições, opinaram a favor da recomendação preliminar. Algumas contribuições foram destacadas, de profissionais da saúde que têm prática clínica e contato com o PCR. De acordo com um profissional, um ponto relevante na utilização da tecnologia em pauta é identificar os



limites e sensibilidade de detecção para resultados positivos, equivocados e negativos, o que reduz tempo e recursos diagnósticos. À contribuição recebida da Sociedade Brasileira de Hansenologia foi apontada a importância da manutenção da baciloscopia, sendo reiterado que não foi sugerida a exclusão desse exame no fluxograma de diagnóstico proposto pela área técnica. Também foi citada a importância da perícia do examinador na realização da baciloscopia, considerando que falhas podem resultar em resultados falso-negativos, influenciados pela profundidade do corte da amostra, espessura do esfregaço, técnica de coloração e leitura. A Sociedade Brasileira de Dermatologia contribuiu com a preocupação acerca da implementação do teste, a ser realizado nos centros de referência, considerando o nível de capacitação do profissional da saúde para realização do exame e, conseqüentemente, da sua interpretação. Sobre a avaliação econômica apresentada à apreciação inicial do tema, a Sociedade Brasileira de Hansenologia questionou os cenários de utilização das tecnologias que dominariam a prática clínica atual. Acerca desta questão, o colaborador do DGITIS apresentou um novo quadro sumário dos desfechos econômicos de incorporação do teste rápido junto à baciloscopia e ao PCR, que não dominariam em números de falsos-negativos a cada 100 testes (2,85 versus 2,24) a realização de baciloscopia e PCR, apenas. Para se “igualar” a uma realidade comparável e tão eficiente como o teste rápido+baciloscopia+PCR, a combinação baciloscopia+PCR deveria ser realizada em pelo menos 95% dos casos suspeitos de hanseníase, o que sabidamente não seria alcançado na prática clínica. Em discussão, estes aspectos foram reforçados pelo especialista presente. Solicitando a fala, o representante da SVS relembra da importância da avaliação da tecnologia em pauta, dando visibilidade à chegada do mês de janeiro e o dia mundial de luta contra a hanseníase e destacando a finalização próxima do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Em geral, os argumentos acrescentados pela área técnica, pelo grupo elaborador e pelas contribuições dadas à CP mencionam os benefícios da realização do diagnóstico precoce e descentralizado, para minimização de risco de sequelas e estigmas da doença para os pacientes e seus familiares. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação, no SUS, do teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* por meio da técnica de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) em tempo real, para diagnóstico de hanseníase em pacientes suspeitos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 686/2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase



Solicitação: Elaboração de PCDT

Demandante: CGDE/DCCI/SVS/MS

Ata: O representante da Coordenação Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DCCI/SVS/MS), responsável pela elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hanseníase, apresentou informações sobre as estratégias global e nacional para o enfrentamento à hanseníase e o Plano Nacional de Prevenção e Controle da Resistência Bacteriana, bem como o cenário epidemiológico mundial e nacional da hanseníase. Foram apresentadas informações sobre o processo de elaboração do documento, incluindo a reunião de escopo para elaboração do PCDT, a avaliação preliminar de exames diagnósticos pelo Plenário da Conitec à sua 103ª Reunião Ordinária, a utilização do método ADAPTE para adaptação de recomendações e a necessidade de buscas mais aprofundadas a fim de identificar artigos relevantes para a elaboração do documento. Também foi necessário esclarecer a possibilidade de redução do tempo de tratamento para a forma multibacilar da doença e, para tal, foi constituído um painel de especialistas (GRADE) analisando todas as variáveis pertinentes, o qual recomendou fortemente contra a redução, apesar de um estudo publicado em 2018 sugeri-la. Em seguida, o documento foi apresentado e foram descritos os códigos da CID-10 incluídos, os critérios de inclusão e exclusão, tratamento medicamentoso, tratamento não medicamentoso, imunoprofilaxia e monitoramento de contatos, fluxograma de diagnóstico e tratamento, monitoramento e indicadores para avaliação da qualidade dos serviços de hanseníase. Ainda, foram destacadas as diferenças entre as diretrizes existentes e a proposta do PCDT, tais como a inovação em diagnóstico e tratamento, distinção de condutas para a infecção e reações imunitárias, fluxo de investigação, linha de cuidados e avaliação de contatos. Também foi informada a necessidade de se criar ou adaptar um sistema de informação de modo a permitir o monitoramento clínico dos pacientes. Após a apresentação, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) pontuou que os critérios de inclusão desconsideram a importância do teste rápido e que os critérios de exclusão não deveriam ser aqueles que não cumprem os critérios de inclusão e solicitou a revisão de um parágrafo do item diagnóstico do PCDT. O representante da CGDE respondeu ser possível ajustar o trecho sobre os testes rápidos na definição de caso do contactante, incluindo os suspeitos de hanseníase, e acatou a sugestão de ajuste dos critérios de inclusão e destacou a importância da revisão do PCDT pelos profissionais da saúde dos municípios e estados. A representante do DGITS ressaltou a importância de se aumentar a capacitação em todos os níveis de atenção à saúde, perguntou como seria possível obter informação dos pacientes atendidos em serviços privados e pontuou que os médicos conhecem os exames diagnósticos, mas que há dificuldade do acesso a eles. O



representante da CGDE respondeu que é possível monitorar os serviços privados e públicos. No entanto, geralmente os pacientes atendidos no sistema público têm acesso aos medicamentos e podem ser rastreados enquanto, os pacientes acompanhados em serviços privados eventualmente não são notificados. Destacou que profissionais da saúde reportam dificuldades de tratamento de pacientes com hanseníase na rede particular e que algumas farmácias não aceitam dispensar medicamentos caso as prescrições sejam da rede privada, o que ressalta a importância do acompanhamento dos casos e explica as dificuldades para se fazer a farmacovigilância de alguns medicamentos. O representante da Secretaria de Vigilância à Saúde destacou que o ritmo de capacitações sobre o tema que a área técnica da SVS vem fazendo deve aumentar devido ao novo PCDT, que o monitoramento é muito importante e que a área precisa demandar as necessidades relacionadas com esse monitoramento. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) parabenizou a equipe e todos os envolvidos no desenvolvimento do PCDT e ressaltou a importância da Consulta Pública, por se tratar de um documento que servirá como referencial. Afirmou que a proposta extrapola um pouco o conceito de PCDT na linha de diretrizes brasileiras, com capítulos que complementam o modelo tradicional, dando base para que se implementem linha de cuidados para a doença; sugeriu mencionar o *link* do PCDT de Dor Crônica disponível no portal saude.gov, por se tratar do meio oficial de divulgação, e mencionou que a organização no território pode ajudar com os problemas de acesso aos testes diagnósticos necessários. A representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) solicitou uma agenda para ajustar as questões de incorporação.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase por 20 dias, considerando a relevância das contribuições dadas.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q Tipos I e II

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

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

Origem da demanda: Ampliação de uso do medicamento nusinersena também para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II



Apresentação inicial do PCDT: Feita por pesquisador do Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde CCATES/UFMG.

Consulta Pública (CP) nº 81/2021: Disponibilizada no período de 21/09/2021 a 11/10/2021.

Apresentação das contribuições dadas à Consulta Pública (CP) nº 81/2021: Feita por pesquisador do Grupo Elaborador do CCATES/UFMG.

ATA: O pesquisador do CCATES iniciou a apresentação, contextualizando o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q Tipos I e II, publicado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 15 - 22/10/2019, proveniente da ampliação de uso do medicamento nusinersena para tratamento de pacientes também com AME 5q tipo II com diagnóstico até os 18 meses de idade. A Consulta Pública (CP), disponibilizada no período de 21 de setembro a 11 de outubro de 2021, resultou em 514 (quinhentos e quatorze) contribuições recebidas, em sua maioria, por pessoa física [n=497 (97%)]. As contribuições avaliaram o PCDT como muito bom (29,4%); bom (11,5%); regular (10,5%); ruim (26,8%); e muito ruim (21,8%). Das 514 contribuições, 33,8% não apresentaram justificativa para a avaliação. Das 340 contribuições que apresentaram justificativas, 176 (51,8%) sugeriram que fossem utilizadas as indicações de uso da “bula” do nusinersena especificadas pelo fabricante do medicamento, sem quaisquer restrições que inviabilizem o acesso ao produto. Além dessas, foram recebidas sugestões de fabricantes e pessoas físicas quanto à incorporação dos outros medicamentos para AME ainda não avaliados pela Conitec. As principais contribuições recebidas foram sobre a doença e os itens critérios de inclusão, critérios de exclusão, administração do medicamento, monitoramento e gestão e controle. Sobre a doença, foi sugerida a inclusão de pacientes com AME e até 5 cópias no Quadro 1 - Tipos I, II e III, a qual não foi acatada porque a evidência foi retirada de um estudo de coorte com população específica, carecendo de mais estudos confirmatórios, em diferentes populações, dada a possibilidade de o fenótipo estar associado a causas poligênicas, como já demonstrado em outros estudos. Outra sugestão foi incluir a palavra “geralmente” no último parágrafo do item diagnóstico, a qual foi acatada, uma vez que o critério de inclusão é combinado: número de cópias, idade de início dos sintomas e diagnóstico genético (“SMN1” e “SMN2”). Sobre os critérios de inclusão, houve sugestão de mudança de “presença de até três cópias de SMN2” para “presença de até cinco cópias de SMN2”. Essa alteração não foi feita porque a literatura apresenta relação majoritária entre a AME 5q tipo 1 e a presença de até 3 cópias de SMN2. Justificou-se que tal alteração poderia tornar elegíveis para o tratamento pacientes com outros tipos de AME 5q, para os quais a Conitec já deliberou ainda não haver evidências suficientes de benefício com o uso de nusinersena. Outra sugestão relacionada aos critérios de inclusão foi a



manifestação do Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (INAME) e outros atores, a qual solicitou a substituição do critério de elegibilidade “idade de início do tratamento até 12 anos de idade” por um critério composto, que considera, além da idade, a função motora no início do tratamento. Sobre monitoramento, gestão e controle, houve sugestão de alteração do texto sobre as escalas de monitoramento. A representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) comentou sobre a quantidade e qualidade das manifestações com contribuições relevantes e pontuou a necessidade de se discutir a questão da alteração do critério de inclusão para os pacientes maiores de 12 anos com algumas capacidades motoras preservadas, conforme apresentado. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) questionou sobre os possíveis impactos que a alteração no critério de inclusão traria para a operacionalização do Protocolo e se seria necessário discutir a ampliação de uso do medicamento para considerar este critério de inclusão (acima de 12 anos). O representante do CCATES explicou que a grande maioria dos pacientes (cerca 97%) estaria com até 12 anos. A representante do DGITIS lembrou que a restrição da dispensação para pacientes com idade até 12 anos foi discutida e inserida no Protocolo, uma vez que o ensaio clínico considerou somente crianças até 12 anos, mas que isso não foi definido na incorporação da tecnologia. Após ampla discussão, decidiu-se acatar a sugestão de modo que serão incluídos nos PCDT os pacientes com AME tipo 2 com idade até 12 anos e pacientes com mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de sentar-se sem apoio e a função de membros superiores”. A outra representante do DGITIS pontuou sobre a importância do uso das escalas para o monitoramento do medicamento, informou sobre a situação atual da discussão com a empresa fabricante da tecnologia sobre o compartilhamento de risco e ponderou sobre deixar a escolha do uso das escalas à critério do médico, uma vez que isso pode dificultar o monitoramento da tecnologia. Após discussão, decidiu-se por manter as escalas Chop-Intend (preferencial para tipo 1) e HFMSE (preferencial para o tipo 2). Contudo, como os pacientes com tipo 1 ou 2 poderão ser incluídos no Protocolo em diferentes idades, entendeu-se que a escolha das escalas pode variar em função da idade de entrada e capacidade funcional. O representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) solicitou que seja alterado o termo “LME” para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Realizadas as alterações no critério de inclusão, das escalas e do termo LME, o PCDT foi aprovado. Todos declararam não possuir conflito de interesse com o tema.



Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q Tipos 1 e 2. Foi assinado o registro de deliberação nº 687/2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia

Título do tema: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia

Solicitação: Atualização.

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

Origem da demanda: Processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS - Decreto Nº 7.646, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2011.

Apreciação inicial do PCDT: Os membros presentes à 102ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia.

Consulta Pública (CP) nº 85/2021: Disponibilizada no período de 29 de outubro a 17 de novembro de 2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 85/2021: Feita por representante do Grupo Elaborador do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

Foram recebidas 612 (seiscentas e doze) contribuições, sendo 40 (quarenta) dadas por pessoa jurídica e 572 (quinhentos e setenta e dois) por pessoa física. Cerca de 43% (quarenta e três por cento) das contribuições foram de residentes da região sudeste do País, e 46% (quarenta e seis por cento) de pessoas com faixa etária entre 40 e 59 anos. Das contribuições, 84% (oitenta e quatro por cento) avaliaram como muito boa a proposta de atualização do Protocolo, 14% (quatorze por cento) como boa, 2% (dois por cento) como regular e 2 (dois) participantes avaliaram como muito ruim. Com base nas contribuições enviadas, foram feitas alterações no texto do Protocolo, no que diz respeito ao diagnóstico genético e tratamento medicamentoso. Foi acrescentada ao texto a análise do gene PHEX por MLPA. O trecho “Pacientes com raquitismos hipofosfatêmicos decorrentes do excesso de FGF-23 (HLX, raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, osteomalácia oncogênica) devem ser tratados com calcitriol, uma vez que há inibição da síntese de calcitriol pelo FGF-23, exceto nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria, para os quais este medicamento está contraindicado” foi modificado, excluindo os pacientes com hipofosfatemia ligada ao



cromossomo X. Além disso, para melhor compreensão, inseriu-se o seguinte trecho: “Pacientes adolescentes em uso do medicamento e que tenham completado 18 anos podem continuar o tratamento com burosumabe, desde que apresentem benefício clínico”. Após a apresentação, não houve ponto de discussão por parte do Plenário da Conitec. Os membros do Plenário declararam não ter nenhum conflito de interesse com o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia atualizado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 688/2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (Forma Neovascular)

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

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

Origem da demanda: Incorporação do aflibercepte e do ranibizumabe e exclusão do bevacizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade em virtude da não prorrogação do prazo de uso *off label* excepcional do bevacizumabe.

Apresentação inicial do PCDT: Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

Consulta Pública (CP) nº 84/2021: Disponibilizada no período de 20/10/2021 a 08/11/2021.

Apresentação das contribuições dadas à Consulta Pública (CP) nº 84/2021: Feita por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

ATA: A técnica do DGITIS iniciou a apresentação, contextualizando que a demanda de atualização deste Protocolo surgiu devido à incorporação dos medicamentos aflibercepte e ranibizumabe no âmbito do SUS para o tratamento de Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI), por meio da Portaria nº 18/SCTIE/MS, de 7 de maio de 2021. Além disso, foi informado que houve a expiração do prazo para uso *off label* temporário de bevacizumabe, o qual havia sido autorizado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 111/2016 e teve decisão de não prorrogação do prazo à 2ª Reunião Ordinária Pública dessa Diretoria Colegiada, realizada em 18 de fevereiro de 2020. A Consulta Pública (CP), disponibilizada no período de 20 de outubro a 08 de novembro de 2021, resultou em 584 (quinhentos e oitenta e quatro) contribuições recebidas, em sua maioria dadas por pessoa física (98%). A maioria era de



cor branca (76%), do sexo feminino (56%), sendo 51% providas de interessado no tema. A avaliação geral do PCDT foi considerada muito boa e boa pela maioria das contribuições (99%). Foram apresentadas as principais contribuições, que foram a respeito dos critérios de inclusão, do tratamento, da regulação, controle e avaliação pelo gestor e do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER). Sobre os critérios de inclusão, foi solicitada a inclusão de pacientes com DMRI a partir dos 50 anos de idade no Protocolo. Em resposta, foi informado que, entre os critérios de inclusão para o tratamento com injeções intravítreas estão pacientes com DMRI exsudativa que tenham mais de 60 anos de idade, em conformidade com a idade mínima estabelecida no procedimento disponível na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Tratamento medicamentoso da doença da retina - código 03.03.05.023-3). Também foi informado que a definição da idade mínima de 60 anos diz respeito à avaliação feita por ocasião da análise do bevacizumabe. Sobre o tratamento, foi solicitada a correção no período de extensão do aflibercepte, destacando no texto que apenas o uso de aflibercepte pode ser estendido por até 16 semanas no esquema “Tratar e estender”. A correção no texto foi realizada, considerando que a bula do aflibercepte descreve que, para os pacientes que utilizam este medicamento nesse esquema, são recomendados intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 semanas ou 4 semanas) até o máximo de 16 semanas de intervalo de acordo com critério pré-determinado. Também foi solicitada a inclusão do medicamento brolucizumabe no PCDT e foi informado que o medicamento não foi avaliado pela Conitec para o tratamento da DMRI. Ainda, para a solicitação de inclusão do medicamento bevacizumabe no PCDT, informou-se que o bevacizumabe é um medicamento de uso *off-label* para o tratamento da DMRI, que recebeu, por meio da RDC nº 111, de 6 de setembro de 2016, autorização de uso excepcional, válida por três anos, para o tratamento da DMRI no âmbito do SUS, mas que a prorrogação do prazo expresso no artigo 5º da RDC nº 111/2016 não foi aprovada. Outra contribuição sugeriu que fosse “solicitada a revisão por parte da ANVISA para a autorização de uso excepcional do bevacizumabe para o tratamento da DMRI, bem como para Edema Macular Diabético e Retinopatia Diabética, tendo em vista os ganhos farmacoeconômicos desta terapia ao erário público, sem prejuízo aos pacientes em relação aos demais medicamentos”. Foi informado que o DGITIS já enviou solicitações requerendo a autorização de uso desse medicamento com base no art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, porém estas solicitações não estão sendo analisadas pela Agência, sob a justificativa de ausência de regulamentação da própria Anvisa que dê parâmetros para a autorização de uso desse medicamento. Outra alteração solicitada foi a definição do aflibercepte como anti-VEGF de primeira linha de tratamento. Contudo, os medicamentos aflibercepte e ranibizumabe foram incorporados no âmbito do SUS, de acordo com a Portaria



Nº 18/SCTIE/MS, de 7 de maio de 2021, para o tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos e, à avaliação, não houve definição de linha terapêutica entre os medicamentos, sendo considerado que os dois medicamentos possuem eficácia semelhante. Portanto, o PCDT não foi modificado. Também foi solicitada padronização da descrição no texto do item 8 – Fármacos, incluindo a informação de que cada frasco-ampola de aflibercepte e ranibizumabe fornecem quantidade suficiente para uma dose única, conforme descrito na bula de ambos medicamentos e essa sugestão foi acatada. Sobre o item Regulação/Controle/Avaliação pelo gestor, foi solicitada a alteração na forma de disponibilização do aflibercepte e ranibizumabe por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Em resposta, foi informado que o modelo da assistência oftalmológica, o qual contempla o registro e o faturamento do cuidado prestado por meio da Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), tem se demonstrado efetivo já há algum tempo e que o procedimento administrativo a ser analisado e empreendido no âmbito da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) levará em conta aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso da DMRI dispostos nesse PCDT, como posologia e esquemas de tratamento. Sobre o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade foi solicitada a descrição dos eventos adversos de acordo com a gravidade ou com a frequência, a fim de garantir a isonomia em relação à apresentação dos eventos adversos observados para ambos os medicamentos. Assim, os eventos adversos foram revisados e descritos no TER, conforme apresentados na bula do aflibercepte e ranibizumabe. O representante do CONASS questionou se o valor do procedimento para aplicação intravítrea de aflibercepte e ranibizumabe está considerando a possibilidade de administração de dose única do medicamento, ao contrário do fracionamento de doses. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) respondeu que o valor do procedimento será reajustado considerando a possibilidade de administração de dose única do medicamento, na dose preconizada, não o informado em bula (um frasco = uma dose). A representante do DGITIS informou que não deve ser descrito no Protocolo que cada frasco-ampola tanto de aflibercepte como ranibizumabe fornece quantidade suficiente para uma dose única, visto que a dosagem do frasco pode sofrer alteração no futuro. A sugestão foi acatada pelo plenário da Conitec. Por fim, a representante do DGITIS informou que, como a avaliação do aflibercepte e ranibizumabe foi realizada para pacientes com DMRI a partir dos 60 anos de idade, não é possível alterar a faixa etária preconizada nos critérios de inclusão nesta versão do Protocolo, ressaltando que a ampliação de uso de aflibercepte e ranibizumabe poderá ser realizada para tratamento de pacientes com DMRI de outras faixas etárias posteriormente.

Todos declararam não possuir conflito de interesse com a matéria. Foi assinado o registro de deliberação.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (Forma Neovascular). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 689/2021.

Exclusão de medicamentos sem registro do elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

Tecnologia: Cloridrato de ranitidina solução injetável de 25mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope de 15mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido de 150mg.

Indicação: Úlcera duodenal e gástrica; doença do refluxo gastroesofágico; síndrome de Zollinger-Ellison; hipersecreção gástrica; erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com antimicrobiano; esofagite erosiva; dispepsia funcional; prevenção de úlcera por estresse.

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS).

Origem da demanda: Proibição pela Anvisa e necessidade de exclusão dessas apresentações da RENAME.

Incorporação: Exclusão.

Apreciação inicial do tema: Apresentado por técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS).

ATA: A técnica do DAF apresentou, inicialmente, as indicações terapêuticas da ranitidina no Brasil, segundo o Formulário Terapêutico Nacional. Em seguida, foram mostrados dados epidemiológicos de doenças do sistema digestivo superior no mundo e o motivo de solicitação de exclusão da ranitidina, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A técnica do DAF descreveu a Resolução-RE nº 3.259, de 26 de agosto de 2020, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que determina a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda do cloridrato de ranitidina, de forma definitiva, devido aos riscos que a molécula pode representar para a saúde humana. Com a impossibilidade de disponibilizar todas as apresentações da ranitidina por meio do SUS, o DAF verificou a necessidade de se excluir o medicamento da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais



(Rename) e, para isso, este assunto teve de ser apreciado pela Conitec. Ao final da apresentação, os membros do Plenário entenderam que a oferta das apresentações de ranitidina realmente estaria impossibilitada, mas deram ênfase à preocupação dos pacientes que necessitavam desse medicamento estarem sem uma opção terapêutica a partir de agora. Por isso, solicitaram que a área técnica, no caso a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica (CGAFB/DAF/SCTIE/MS), verificasse novas alternativas (especialmente para a população pediátrica), além da possível inclusão de outras apresentações de medicamentos já presentes na Rename, como omeprazol injetável, que hoje não está disponível no SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão, no SUS, do cloridrato de ranitidina solução injetável de 25mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope de 15mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido de 150 mg.

Consulta Pública (CP) nº 99/2021: Disponibilizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021.

ATA: Inicialmente, o Técnico informou a Conitec sobre o ofício nº 176/2021/DGITIS/SCTIE/MS enviado ao DAF/SCTIE/MS, pelo qual o DGITIS solicitou a apresentação de informações a respeito de outras opções terapêuticas substitutas para os pacientes que faziam uso de ranitidina. Em resposta, a CGMPAF/DAF/SCTIE/MS informou que já iniciou esse levantamento e apresentou um cronograma de atividades para a identificação de alternativas terapêuticas. Especificamente em relação à CP, foram recebidas 25 contribuições, sendo 5 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 20 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Duas (40%) concordaram com a exclusão, duas (40%) discordaram e uma (20%) não souberam opinar. Em geral, estas contribuições se trataram apenas de comentários, sem apresentar argumentação técnico-científica, ou estiveram em branco (não preenchidas). Por outro lado, uma das contribuições, enviada pela Secretaria de Saúde de Pernambuco, informou que incorporou no estado o pantoprazol 20 mg como alternativa à ranitidina, para o tratamento dos seus pacientes. Quanto às contribuições sobre experiência ou opinião, das 20 recebidas apenas 3 foram avaliadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou trataram de outros temas. Assim, uma (33,3%) contribuição concordou com a exclusão da ranitidina e as outras duas (66,7%) discordaram. Além disso, apenas uma contribuição enviada por profissional da saúde relatou sua experiência com a ranitidina e outras tecnologias. Ao final, os membros da Conitec reforçaram a questão levantada na apreciação inicial referente à necessidade de medicamentos substitutos para a ranitidina no SUS, principalmente na forma injetável e xarope, se possível. Além disso, foi dada bastante ênfase a que essa busca por



alternativas terapêuticas deve ser realizada de forma bastante célere, com prioridade entre os trabalhos da Subcomissão da Rename. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

Recomendação preliminar: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar, por proibição de comercialização pela Anvisa, a exclusão, no SUS, de cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 691/2021.

Exclusão do cloridrato de clindamicina cápsula 300 mg, fosfato de clindamicina solução injetável 150 mg/mL, sulfato de quinina comprimido 500 mg e dicloridrato de quinina solução injetável 300 mg/mL para tratamento de pacientes diagnosticados com malária.

Tecnologias: Cloridrato de clindamicina cápsula 300 mg; fosfato de clindamicina solução injetável 150 mg/mL; sulfato de quinina comprimido 500 mg; dicloridrato de quinina solução injetável 300 mg/mL.

Indicação: Tratamento de malária.

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS).

Origem da demanda: Falta de uso nos últimos três anos e exclusão do Guia de Tratamento, do Ministério da Saúde.

Incorporação: Exclusão.

Apreciação inicial do tema: Técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS)

Recomendação preliminar: Diante do exposto, a Conitec, em sua 102ª reunião ordinária, realizada dia 06 de outubro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão no SUS do cloridrato de clindamicina cápsula 300 mg, fosfato de clindamicina solução injetável 150 mg/mL, sulfato de quinina comprimido 500 mg e dicloridrato de quinina solução injetável 300 mg/mL para tratamento de pacientes diagnosticados com malária. Esta recomendação foi justificada pela não distribuição, dispensação e administração, nos últimos três anos, destes medicamentos e, além disso, pela atualização do Guia de Tratamento da Malária, em 2020, no qual tais tecnologias não são mais recomendadas para os tratamentos de malária e malária grave causadas pelo *Plasmodium falciparum*. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.



Consulta pública (CP) nº 76/2021: A Consulta Pública nº 76 disponível entre os dias 04/11/2021 e 23/12/2021.

ATA: A técnica do DGITIS/SCTIE/MS contextualizou a demanda, apresentando a recomendação preliminar da Conitec, favorável à exclusão dos medicamentos cloridrato de clindamicina cápsula 300 mg, fosfato de clindamicina solução injetável 150 mg/mL, sulfato de quinina comprimido 500 mg e dicloridrato de quinina solução injetável 300 mg/mL. Como justificativa para esta recomendação, foi apresentado que não houve distribuição, dispensação e administração, nos últimos três anos, destes medicamentos e, além disso, foi feita a atualização do Guia de tratamento da malária, em 2020, no qual tais tecnologias não são mais recomendadas para os tratamentos de malária e malária grave causadas pelo *Plasmodium falciparum*. Foram dadas 46 contribuições a esta CP, sendo quatro pelo formulário técnico-científico e 42 pelo formulário de experiência ou opinião. Entre as contribuições técnicas, num total de quatro contribuições, apenas uma foi analisada, uma vez que as outras três foram identificadas como desprovidas de conteúdo acerca das tecnologias tema da CP. A respeito da contribuição que foi analisada, esta concordou com a recomendação preliminar da Conitec e foi enviada por profissional da saúde. Entre as 42 contribuições no formulário de experiência e opinião, apenas cinco foram analisadas, pois 32 opinavam a respeito de medicamentos para tratamento de outras doenças, como a asma, raquitismo e Covid-19, que não são objetos de análise para exclusão nesta CP; cinco contribuições foram consideradas em branco ou nulas, por não versar comentário sobre a matéria; e, enfim, entre as cinco últimas, que foram analisadas, quatro discordaram e uma concordou com a recomendação preliminar da Conitec, de exclusão dos medicamentos em pauta. As contribuições que se opuseram à recomendação preliminar da Conitec argumentam sobre acessibilidade dos pacientes diagnosticados com malária ao tratamento disponibilizado no SUS. Foi esclarecido que essa desassistência não existirá, uma vez que medicamentos antimaláricos mais seguros e já bem estabelecidos na prática clínica estão disponíveis para o tratamento destes pacientes. A técnica do DGITIS fez mais uma ressalva sobre a exclusão dos medicamentos desta consulta ocorrer apenas no âmbito do Componente Estratégico da RENAME, pois, no Componente Básico, consta ainda o cloridrato de clindamicina cápsula 300mg para o tratamento da hidradenite supurativa moderada. Como não houve questionamentos ou interpelações por parte dos membros do plenário da Conitec, seguiu-se para a assinatura do registro de deliberação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

Recomendação preliminar: Os membros da Conitec presentes, deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão, no SUS, de cloridrato de clindamicina cápsula 300 mg, fosfato de

clindamicina solução injetável 150 mg/mL, sulfato de quinina comprimido 500 mg e dicloridrato de quinina solução injetável 300 mg/mL para o tratamento de pacientes diagnosticados com malária. Não foram adicionadas referências que alterassem a justificativa para a recomendação preliminar apresentada no relatório. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 692/2021.

Apreciação inicial do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D.

Tecnologia: Paricalcitol

Indicação: Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica estágio 5D.

Solicitação: Ampliação de uso.

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

ATA: A representante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista de Botucatu (NATS/HCFMB) iniciou sua apresentação, informando que se tratava da apreciação inicial da ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D. A demanda saiu da reunião de escopo para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC). Posteriormente, foram apresentados os dados acerca da definição da doença; sinais e sintomas; dados epidemiológicos; os tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS); e a ficha técnica da tecnologia avaliada. Depois, os resultados da revisão de literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO) foram apresentados. Segundo o NATS/HCFMB, a busca recuperou uma revisão sistemática. A revisão sistemática avaliou os seguintes desfechos: mortalidade por todas as causas, níveis séricos de paratormônio (PTH), redução de PTH, níveis séricos de cálcio, níveis séricos de fósforo e eventos adversos gerais. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, sendo julgada como muito a baixa. No geral, as evidências sugerem que o paricalcitol possui eficácia superior e segurança semelhante ao calcitriol no tratamento de pacientes com DMO-DRC. A análise de custo-efetividade demonstrou que razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 70.892,00 por morte evitada para o paricalcitol. As análises de sensibilidade mostraram uma RCEI variando de R\$ 56.842,00 a R\$ 86.652,00 por morte evitada. A AIO em cinco anos apontou para uma estimativa de impacto orçamentário incremental acumulada variando de R\$ 59.717.279,99 (abordagem aferida) a R\$ 101.637.532,13 (abordagem epidemiológica). A agência de avaliação de tecnologia em saúde da



Escócia não recomendou a utilização do paricalcitol para a prevenção e tratamento de hiperparatireoidismo secundário à DRC estágios 3 a 5D. O monitoramento do horizonte tecnológico identificou apenas um medicamento, denominado etelcalcetide. Após as apresentações das evidências clínicas e econômicas, os membros da comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca do paricalcitol. Todos os 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 favorável à ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D.

Apreciação inicial do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D

Tecnologia: Cinacalcete (Mimpara®)

Indicação: Hiperparatireoidismo secundário (HPTS) em pacientes com doença renal crônica (DRC) estágio 5D com PTH > 500 pg/ml

Origem da Demanda: Ampliação de uso.

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

ATA: O representante do NATS iniciou a apresentação, contextualizando os aspectos clínicos e epidemiológicos do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal (DRC). O NATS destacou que o SUS disponibiliza o calcitriol oral, tendo sido descontinuados sua apresentação intravenosa, em 2020, e o alfacalcidol oral, em 2017. Em relação ao paricalcitol, sua disponibilização no SUS está destinada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml. Neste sentido o objetivo do relatório foi analisar novas evidências científicas existentes sobre o uso do cinacalcete, visando à sua ampliação de uso para o tratamento do HPTS associado à DRC estágio 5D como primeira linha para os pacientes com PTH > 500 pg/ml na presença de hiperfosfatemia e hipercalcemia, ou em substituição ao paricalcitol em pacientes que apresentem os efeitos adversos hipercalcemia ou hiperfosfatemia sem melhora após ajuste do banho de diálise, do quelante de fósforo e da redução da dose do paricalcitol ou ainda em associação ao paricalcitol naqueles pacientes que não atingiram os níveis alvo de PTH (< 300 pg/ml). Foi incluída uma revisão sistemática para a síntese da evidência. Em relação aos desfechos primários, houve



diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis de PTH. O uso do cinacalcete foi estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia, quando comparado ao tratamento padrão, assim como para os níveis séricos de cálcio (SMD= -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; $p < 0,00001$), fósforo (SMD= -1,19; IC95%: -2,01, -0,37; $p < 0,00001$) e produto Ca x P (SMD= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50; $p < 0,00001$). Foi apresentado um modelo de árvore de decisão para a análise de custo-efetividade, que considerou o desfecho de paratireoidectomia evitada e um horizonte temporal de 1 ano. Como resultado da comparação cinacalcete *versus* análogo da vitamina D (paricalcitol) na perspectiva do SUS, a análise mostrou que o uso de cinacalcete resulta em uma economia pontual de R\$ 1.018,03 ao ano. A RCEI foi de - R\$ 2.138,40 por paratireoidectomia evitada para o cinacalcete, já que se mostrou mais efetivo e mais barato comparado ao paricalcitol. Portanto, o cinacalcete foi dominante para evitar paratireoidectomias. As análises de sensibilidade mostraram a RCEI variando de R\$ 634,00 a R\$ 1.457,00 para o paricalcitol. As análises de impacto orçamentário consideraram três cenários, sendo dois de demanda aferida, com dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS), e um cenário de abordagem epidemiológica, baseado nos dados da SBN. Como resultados, o impacto orçamentário ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre R\$ -10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73 considerando os cenários propostos. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o cinacalcete para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário refratário em pacientes em estágio final de doença renal crônica para as seguintes condições: i) PTH maior que 800 pg/ml em pacientes refratários à terapia padrão, e, com o nível sérico de cálcio ajustado normal ou alto; e ii) pacientes nos quais a paratireoidectomia é contraindicada, por os riscos da cirurgia serem considerados maiores do que os benefícios. A agência da Escócia, o *Scottish Medicines Consortium*, não recomenda o uso de cinacalcete em pacientes com HPTS. O monitoramento do Horizonte tecnológico (MHT) foi apresentado por técnica do DGITIS e foi identificada apenas um medicamento, denominado etelcalcetide, o qual não possui registro sanitário na Anvisa. Entretanto, obteve registro na Europa (EMA) em 2016 e nos EUA (FDA) em 2017. A perspectiva do paciente foi representada a partir de definição consensual por parte do grupo de inscitos. O paciente descreveu sua experiência de tratamento com o cinacalcete, que era suspenso e retomado quando as alterações nos níveis de PTH assim exigiam. O paciente não utiliza mais o medicamento desde a realização do segundo transplante renal, visto que desde então os níveis de PTH se mantêm estáveis. Iniciou utilizando cinacalcete com um comprimido, quantidade que foi aumentando gradativamente até chegar a três comprimidos. Assim, os



valores de PTH começam a diminuir. Como efeitos adversos, ressalta que sentia um pouco de enjoo. Os membros da Conitec questionaram as diferenças do impacto orçamentário nos diferentes cenários apresentados. Técnicos do DGITIS relataram que os dados do SABELIS podem ser atualizados para refazer a análise de Impacto Orçamentário. Os membros do Plenário consideraram que o cinacalcete, embora sem benefícios adicionais quanto à mortalidade dos pacientes em diálise, possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador paricalcitol, diminuindo o risco de realização de paratireoidectomia nos pacientes em diálise, a qual é uma cirurgia complexa e realizada apenas em determinados serviços de referência. Além disso, considerou-se que cinacalcete se mostrou custo-efetivo e que representaria uma economia de recursos para o SUS. Todos os 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 favorável à ampliação de uso, no SUS, do Cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/ml ou com hipercalcemia.

Apreciação inicial do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com doença renal crônica estágio 5D

Tecnologia: Sevelâmer (RENAGEL®).

Indicação: Tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com doença renal crônica estágio 5D.

Origem da Demanda: Ampliação de uso.

Demandante: Proveniente do processo de atualização do PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo – SCTIE/MS.

ATA: Apreciação inicial do medicamento em epígrafe para consideração de ampliação do uso. Documento elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), sendo apresentado, a princípio, um contexto do processo de incorporação do medicamento e do distúrbio para o qual o medicamento foi indicado inicialmente. Tendo como pergunta PICO: Devemos utilizar sevelâmer ao invés de quelantes à base de cálcio para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à DRC? Os estudos selecionados para comporem o relatório foram determinados com base na qualidade do referencial teórico e na abrangência de resposta à PICO. Dito isso, as



evidências científicas indicaram que a tecnologia em análise possui eficácia superior e segurança semelhante aos quelantes à base de cálcio no tratamento de hiperfosfatemia secundária à DRC, com nível de certeza da evidência moderado. Nas considerações econômicas e financeiras foi verificado um alto impacto com a ampliação de uso do medicamento. A apresentação contou com a sessão: Perspectiva do Paciente, na qual um paciente é selecionado por meio de um processo de chamamento público, com o intuito de relatar sua experiência com a doença e com a tecnologia cloridrato de sevelâmer. Dado o exposto, e após unanimidade do plenário, o medicamento foi encaminhado para consulta pública com recomendação favorável à ampliação de uso. Todos os 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 favorável à ampliação de uso, no SUS, do Sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com doença renal crônica, estágio 5D.