

Ata da 9ª Reunião Extraordinária da Conitec

Membros do Plenário – 12 de abril de 2022

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

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.

Apresentação inicial do medicamento nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave.

Título do tema: Nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave.

Tecnologia: Nirmatrelvir + ritonavir

Indicação: tratamento de pacientes com da Covid-19 que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para forma grave.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS)

Apresentação: Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (Nats/INC)

ATA: O colaborador do Nats/INC iniciou a apresentação contextualizando o quadro epidemiológico da Covid-19. As curvas de mortalidade e novos casos no Brasil foram expostos, junto ao gráfico de rede genômica da Fiocruz (amostras sequenciadas de casos positivos de Covid-19 no país). O surgimento de novas variantes do novo coronavírus têm desafiado a efetividade das vacinas e somada à menor proteção vacinal em pacientes mais velhos e em uso de imunossuppressores, se tornou o maior desafio no enfrentamento à pandemia de Covid-19. Foi apresentada a tecnologia “nirmatrelvir + ritonavir”, incluindo sua apresentação, posologia, mecanismo de ação, principais contraindicações e eventos adversos mais comuns. A causa do efeito de interação medicamentosa do ritonavir, fator mais importante do uso desta associação medicamentosa foi descrita. Foi apresentada a pergunta de pesquisa e fluxograma Prisma que demonstrou que foi incluído como evidência científica apenas um estudo, identificado pela sigla “EPIC-HR”. O objetivo desse estudo foi avaliar eficácia e segurança do nirmatrelvir + ritonavir em pacientes com Covid-19 não vacinados, com risco de progressão para a

forma grave da doença e sem necessidade de oxigenoterapia. O desfecho primário considerado foi a hospitalização ou risco de morte. O perfil de segurança e incidência de eventos adversos foi descrito como similar ao placebo. A qualidade da evidência foi avaliada como moderada, pois houve penalização do estudo para o domínio de evidência indireta. Na avaliação econômica foi apresentada uma microssimulação na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de um ano. A base considerada para a estimativa da população foi recentemente construída e apresentada pelo colaborador, de acordo com os perfis com fatores de risco selecionados e de interesse para a demanda. A população alvo consistiu em pacientes com idade ≥ 65 anos ou imunodeprimidos e a razão de custo-efetividade incremental para o uso do nirmatrelvir/ritonavir foi R\$ 57,26/QALY e o benefício líquido incremental foi de R\$ 26.700,99. Para as estimativas do impacto orçamentário foram utilizadas duas populações, em dois cenários, dezembro de 2021 e janeiro de 2022, quando houve o surgimento da variante ômicron e foi observada alta de casos no país. A incorporação do nirmatrelvir + ritonavir, considerando duas populações alvo constituídas de pacientes ≥ 65 anos e imunossuprimidos, com número constante de casos resultaria em uma economia de recursos de R\$1.835.844.979,56 a R\$18.952.091.189,37 no período de 5 anos. Sobre implementação e viabilidade, foram citados dois fatores: o medicamento não requer maiores recursos para administração considerando que é de via oral, mas requer cuidados no que tange às interações medicamentosas em casos de pacientes em tratamento crônico com imunossupressores. Não foi aberta chamada pública para perspectiva do paciente por se tratar de vacina. Na apresentação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico, foram indicadas quatro novas tecnologias para a indicação proposta e em seguida foi apresentado o contexto patentário do nirmatrelvir + ritonavir, depositada pela Pfizer em agosto de 2021. Em discussão dos membros do Plenário, o representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) teceu comentários enfatizando a análise de impacto orçamentário, que resultaria em importante economia de recursos. Chamou a atenção para a taxa de ocorrência de diálise em mais ou menos 30 a 35% dos pacientes tratados com a tecnologia em análise e apresentou preocupação com o custo do monitoramento dos eventos adversos nestes pacientes, principalmente pelo risco de graves preocupações resultantes da inibição do complexo enzimático citocromo P450 (CYP), pelo nirmatrelvir + ritonavir. Para a SGTES a população representada na evidência não seria tão significativa e difivulta generalizar seus resultados para toda a população. Questiona porque a proxalutamida não está no MHT e qual o critério utilizado para atribuir à evidência a qualidade moderada e não baixa, considerando as incertezas que foram apontadas. Esclareceu-se sobre a população do estudo que: há diminuição de proteção em pacientes diabéticos, mas este resultado não foi incluído porque não faz parte do grupo clássico identificado no tratamento prioritário para Covid-19. A confiança foi considerada moderada porque a direção da avaliação do GRADE é de ALTA para BAIXA e não o contrário, assim a avaliação fez com que a penalização da evidência (indireta) fosse de ALTA para Moderada. Os dados utilizados de insuficiência renal foram brasileiros publicados em unidade de terapia intensiva. Sobre a possibilidade de subnotificação não seria um grave problema, pois estes geralmente seriam de pacientes com casos mais leves e assintomáticos. Nesta análise o foco seria em pacientes de maior risco que procuram atendimento médico e tem menor grau de subnotificação. Sobre a polifarmácia e monitoramento de eventos adversos, o grupo elaborador do Relatório de Recomendação conversou com especialistas

que trabalham com pacientes transplantados e a informação obtida é que normalmente os pacientes infectados suspendem o imunossupressor em todos os casos de Covid-19, exceto em casos que pode haver rejeição, sendo os níveis séricos constantemente monitorados. Essa interação também pode ser observada com antifúngicos e o cenário não seria diferente, a estratégia de lidar com o problema é o mesmo. Sobre a cobertura vacinal e extrapolação dos dados para o mundo real, um cenário em que a população estaria vacinada foi feito na avaliação econômica e em termos de eficiência a microsimulação mostrou uma razão de custo-efetividade incremental baixa. Sobre a proxalutamida, informou-se que esta tecnologia não está sendo avaliada por nenhuma das agências reguladoras para a indicação e por isso não apareceu no MHT. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) esclareceu que já existem estudos em andamento sobre as interações medicamentosas e que podem resultar na atualização de bula de diversos medicamentos. Concorde que não há caracterização adequada de quais seriam os pacientes imunossuprimidos mas justifica que o fato de se tratar de uma tecnologia que continua em acompanhamento para desfechos clínicos, a análise de subpopulações ainda está em andamento. Ressaltou que ainda assim não significa que o medicamento é experimental. A tecnologia na perspectiva regulatória do órgão cumpre com os critérios mínimos de eficácia e segurança. A Anvisa já aprovou mais de 200 estudos clínicos com anticorpos monoclonais, mas vários ainda não atingiram desfechos nas fases iniciais, por isso foi importante considerar estudo de fase II para a demanda em análise, pois desfechos clínicos importantes já teriam sido alcançados. O representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) levantou alguns questionamentos sobre o relatório, também questionou a população da evidência científica, que só possuía não vacinados e não generaliza resultados para o cenário atual no país. Sugere grupos que têm escopo maior de indicação, como cardiopatas, e questiona a ampliação de população. Sobre o estudo econômico, que fez um corte para população com idade ≥ 65 anos, sugeriu consistência com outros pontos de corte, como o vacinal para influenza, que considera adultos a partir de 60 anos de idade. Questiona o *market share* de 10% no primeiro ano, acreditando que haja uma “falha” do ponto de vista de estratégia de saúde pública, dada a imprevisibilidade no âmbito da pandemia. O representante questiona como foi construído este cenário. O Nats/INC esclareceu que foi discutido internamente a inclusão de outros grupos e idades na população prioritária, mas que a idade parece ser uma questão de uma fragilidade contínua. O primeiro cenário calculado por eles considerava maiores de 80 anos, de alto risco, e em seguida foi proposto calcular para maiores de 60 anos, no entanto a maioria dos estudos publicados não considera 60 anos o início da faixa de prioridade e não foi possível recalculá-lo para um limiar, optando pela adoção de idade ≥ 65 . Sobre o *market share*, 10% parece pouco, no entanto, quanto mais ampliada fosse a população, menor seria o acesso do medicamento, considerando a viabilidade de gastos do MS, além disso, grande parte dos pacientes não faz mais testes rápidos porque os casos de Covid-19 são majoritariamente assintomáticos. Considerando que há uma janela de 5 dias para acesso ao medicamento, concordou-se que uma difusão de 10% seria ideal. Para o Nats/INC começar com uma população menor para testar o *market share* seria uma boa estratégia porque ninguém tem a resposta e qual seria a capacidade das secretarias Estaduais e Municipais para testagem e distribuição de medicamentos. Seria mais prudente iniciar este cenário e ampliar o uso do medicamento no futuro. Sobre a ampliação dos grupos prioritários, foi sugerido acompanhar a prática após incorporação e atualizar a indicação

com o tempo. O representante da Secretaria-Executiva (SE) toma a palavra para informar que teve conhecimento de que cientistas estão usando a tecnologia na Inglaterra em estudo com pacientes abaixo de 60 anos e, a partir do acesso aos resultados publicados, seria possível entender como o medicamento seria recebido em populações mais jovens. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) comenta a pergunta de pesquisa do relatório e diz que a definição de alto risco é bem amplo, considera muitos grupos e sugere definição. Do seu ponto de vista, na pesquisa, sempre extrapolamos para pacientes vacinados os dados de pacientes não vacinados, não sendo este um fator limitante da evidência apresentada no Relatório. O representante da SGETS comenta sobre os custos de internação adotados no modelo que estes seriam para casos de infecção pela variante delta e eventualmente para a variante gama, sendo que os casos de variante ômicron evoluem mal e necessitariam de diálise. O Nats/INC esclareceu que embora o risco de internação tenha sido baixo na variante ômicron, muitas internações foram computadas porque o número de casos foi muito alto devido a alta taxa de transmissão desta variante. Novamente sobre a implementação do medicamento na prática clínica, o representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) comentou que haverá sim desafios, principalmente considerando que há necessidade da testagem para uso do medicamento. A escolha da tecnologia seria num âmbito de complementariedade para a vacinação contra a Covid-19, não em substituição desta última. Reflete, no entanto, se haveria produção que abarcasse uma demanda maior se fosse ampliado o grupo prioritário e finaliza sua fala informado voto favorável ao encaminhamento da matéria à Consulta Pública (CP) para incorporação da tecnologia ao SUS. O Nats/INC tece novos esclarecimentos sobre a população do estudo pivotal apresentado, que incluiu 2246 pacientes e informa que não deverão mais existir estudos controlados por placebo, o que pode ser dito antiético considerando o cenário em que temos tantas tecnologias para o tratamento da infecção. A indicação dos grupos prioritários foi feito porque acreditava-se no desabastecimento do medicamento. Além disso, foi mantido um número entre 200 e 500 mil tratamentos no modelo, que foi um montante garantido pela empresa fabricante que poderia ser fornecido ao Brasil. Sobre os métodos do estudo, o tamanho amostral não é pequeno porque ele apresentou o benefício para a projeção feita. Foi demonstrada significância com menos de 3 mil pacientes, o que pode ser traduzida em eficácia real da tecnologia. Informou-se que não foi possível incluir os cardiopatas porque seria previsto desabastecimento para os outros grupos. Tratou-se de escolher pelo grupo de maior risco e maior chance de internação. A SVS comenta que a priorização de grupos para evitar escassez de recursos sempre existiu no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), por exemplo, mas que este tipo de questão é dinâmica e se resolve com o tempo. A definição do que seriam pacientes de alto risco também pode ser uma questão dinâmica, informa. Para o CFM há um risco grande em expandir a população alvo para novos grupos em detrimento de outros que podem ter maior risco de progressão da doença. Para a área de vigilância epidemiológica da Covid-19 (SVS), a testagem da população não é uma barreira a ser enfrentada, visto que dentre os 70 milhões de testes adquiridos para distribuição, restam apenas 13 milhões de testes a serem enviados aos Estados. A importação de matéria prima e o atraso na produção devido à pandemia resultaram no atraso da finalização desta distribuição. O Conasems critica a distribuição dos testes e relata que não houve testagem suficiente em todas as unidades básicas de saúde. A SVS questiona se haveria possibilidade de tratamento de pacientes sem o exame

confirmatório, pois a transmissão domiciliar domina o cenário, e não propõe ampliação de grupos independente do status vacinal em todas as faixas etárias. Para o Nats/INC outra preocupação, além do tamanho da população, seria o desestímulo à vacinação, enquanto há medicamentos para tratamento da infecção. O grupo propôs recálculo dos custos para novos recortes populacionais. Em votação proposta, as seguintes siglas votaram por encaminhar a matéria à CP favorável à incorporação da tecnologia no SUS: Conass, CNS, Conasems, Anvisa, SCTIE, ANS, CFM, SE, SAES, SVS e SAPS. A SGTES votou desfavorável à incorporação da tecnologia ao SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 9ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 12 de abril de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para forma grave da doença.