

## Ata da 107ª Reunião da Conitec

### Membros do Plenário – 06 de abril de 2022

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

**Ausentes:** SESAI.

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 105ª e 106ª Reuniões Ordinárias da Conitec.

### Apreciação inicial do isavuconazol para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose

**Título do tema:** Isavuconazol para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose.

**Tecnologia:** Isavuconazol

**Indicação:** Tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

**Apresentação:** Feita por técnico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS do Instituto Nacional de Cardiologia (INC/SAES/MS).

**ATA:** A apresentação foi iniciada com a contextualização, nacional e internacional, da Mucormicose, e acerca do pleito para incorporação do isavuconazol, feita pela SVS. O medicamento foi amplamente apresentado, indicando as condições para a escolha da tecnologia para o tratamento da mucormicose. Após a apresentação inicial, o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS do Instituto Nacional de Cardiologia (INC/SAES/MS) começou a exposição do relatório da demanda. A avaliação econômica demonstra uma economia de cerca de quinhentos e cinquenta e cinco mil reais no custo incremental e um aumento na efetividade incremental de 0,000778 com a incorporação do isavuconazol. Na avaliação do impacto orçamentário, frente aos cenários desenhados de *markert share*, foi identificada uma redução no gasto público de R\$ 397.885.485,03, em cinco anos. Ao final, a



representante do NATS/INC finalizou, destacando que as duas tecnologias comparadas possuem eficácia semelhante, pontuando que a vantagem do isavuconazol seria a de não afetar os rins dos pacientes e possuir uma apresentação oral que conduz à uma economia e facilidade de administração. Houve uma explanação bem detalhada sobre o medicamento e sua aplicação no tratamento da doença, demonstrando sua superioridade frente a alguns comparadores, mesmo que não descritos na análise da demanda. O representante do Conass ressaltou a efetividade do medicamento bem como a baixa incerteza das evidências apresentadas na análise, sendo este um ponto importante a ser considerado no momento da recomendação do Plenário. Para a sessão “Perspectiva do Paciente”, a Chamada Pública nº 08/2022 ficou aberta de 13 a 28 de março. O paciente selecionado relatou seu histórico com a doença e os medicamentos administrados, finalizando nesse ponto a apresentação. Por fim, a presidente do Plenário resumiu que as evidências não apresentam o grau de consistência desejado, entretanto foi considerado adequado para o assunto, e que a tecnologia é dominante perante às existentes. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 107ª Reunião Ordinária, realizada dia 06 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do isavuconazol para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose.

### **Apreciação inicial da anfotericina B lipossomal para o tratamento de pessoas com diagnóstico da mucormicose rino-órbito-cerebral**

**Título do tema:** Anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral.

**Tecnologia:** Anfotericina B lipossomal.

**Indicação:** Mucormicose rino-órbito-cerebral.

**Solicitação:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS).

**Apresentação:** Feita por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

**ATA:** Inicialmente, foi informado que, para este tema, foi aberta chamada pública para apresentação da perspectiva do paciente, mas não houve inscritos. Assim como nenhuma tecnologia foi detectada no Monitoramento do Horizonte Tecnológico. Em seguida, após declarar que não possui conflito de interesses com o tema, o membro do NATS-HCFMB destacou brevemente alguns pontos da mucormicose rino-órbito-cerebral, já que o tema anterior a

abordou de maneira mais detalhada. Passando para a pergunta de pesquisa definida para a demanda, esclareceu-se que o comparador adequado seria a anfotericina B complexo lipídico, que é a formulação atualmente disponível para os pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral no SUS. Entretanto, após a busca por evidências, que detectou praticamente apenas relatos e séries de casos (posteriormente meta-analisados pelo próprio NATS/HCFMB), optou-se por comparar a formulação lipossomal com a anfotericina B desoxicolato, já que foi observada uma escassez de estudos que avaliaram o complexo lipídico. Ao final, essa evidência foi considerada como indireta, sendo rebaixada pelos critérios do GRADE, além do fato de se tratarem de relatos e séries de casos. Com base nos resultados de maior sucesso terapêutico com a lipossomal (20% a mais), foi conduzida uma análise de custo-efetividade, por meio de uma árvore de decisão, que demonstrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 2.291.891,31 por sucesso terapêutico para a lipossomal, considerando a dose de 10 mg/kg/dia, que seria a dose mais alta. Já na análise de impacto orçamentário, considerando os dados de incidência da doença no Brasil (inclusive durante a pandemia de Covid-19), verificou-se um impacto incremental de R\$ 22.689.724,00 no primeiro ano e de R\$ 141.130.093,28 acumulados em cinco anos, na mesma dose de 10 mg/kg/dia. Finalizando sua fala, o membro do NATS/HCFMB resumiu todos os pontos discutidos à apresentação e destacou que a formulação lipossomal é recomendada pelos *guidelines* internacionais para o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral. Posteriormente, a participante da área demandante, a SVS/MS, reforçou a importância da ampliação de uso da formulação lipossomal para esses casos de mucormicose e convidou o médico especialista na doença a se pronunciar. Assim, o especialista apresentou sua experiência clínica, relatando que apenas com a formulação lipossomal conseguiu utilizar doses mais altas em seus pacientes, enquanto que com o complexo lipídico isso não foi possível por conta de eventos adversos significativos, especialmente alteração da função renal. Assim, o médico concluiu sua fala destacando que, em tratamentos que necessitem de doses maiores de 5 mg/kg/dia, como a mucormicose rino-órbito-cerebral, ele entende que a única formulação de anfotericina B viável seria a lipossomal por ser mais segura que as demais. Dessa forma, o Plenário da Conitec concordou que a recomendação deveria ser favorável à ampliação de uso da anfotericina B lipossomal. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes à 107ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada dia 06 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS da



anfotericina B lipossomal para o tratamento de pessoas com diagnóstico da mucormicose rino-órbito-cerebral.

### **Apreciação inicial da anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva**

**Título do tema:** anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

**Tecnologia:** Anidulafungina

**Indicação:** Candidíase invasiva

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)

**Apresentação:** Feita por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ESCS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

**ATA:** A apresentação do item iniciou-se com a participação da área técnica da SVS/MS, que o contextualizou, englobando o cenário epidemiológico, as causas da infecção fúngica (*Candida* spp.), recomendações internacionais de sociedades médicas, apresentação e posologia do antifúngico, forma de aquisição e distribuição no SUS (centralizada pelo MS, e distribuição para hospitais das Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, Santa Casas e hospitais universitários). O fluxo de atendimento por nível de atenção e o sistema de notificação também foram detalhados, assim como a indicação correta, que seria, de acordo com a área técnica, o uso da anidulafungina como medicamento de primeira escolha, para redução da taxa de mortalidade associada à candidemia. Em outro momento, o colaborador do NATS/LabSBE iniciou a apresentação do relatório de recomendação, contextualizando a demanda, a indicação para a tecnologia e a epidemiologia da infecção fúngica causada por *Candida* spp. A evidência científica apresentada foi constituída de duas revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B. A certeza da evidência foi considerada moderada e favorável ao uso da anidulafungina com chance de ser o melhor medicamento no tratamento da candidíase (anidulafungina - 77,49%/0,345, anfotericina B lipossomal - 72,98%/0,070 e anfotericina B desoxicolato: 65,40%/0,000). Não se observa diferença significativa em relação a mortalidade e, para os eventos adversos, verifica-se menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender o tratamento com anidulafungina. Também não se observa diferença em relação à elevação de enzimas



hepáticas com necessidade de suspensão do tratamento por evento adverso. Para a avaliação econômica, apresentada pelo colaborador do NATS/IMS, foram considerados como desfechos primários de efetividade a sobrevida e taxa de resposta do tratamento. A razão de custo-efetividade incremental ficou representada pelo valor de R\$ 17.277,54 para taxa de resposta absoluta medida pelo sucesso do tratamento e de R\$ 16.359,50 para taxa de resposta absoluta medida pela sobrevida. A análise de impacto orçamentário foi realizada por meio do método da demanda aferida, resultando em incremento no primeiro ano de incorporação de R\$ 3.890.316,19 e, em 5 anos, o custo adicional da anidulafungina em relação à anfotericina seria de R\$ 19.705,109,58. Uma técnica do DGITIS/SCTIE/MS fez a apresentação sobre o Monitoramento do Horizonte Tecnológico, pela qual foram identificadas duas tecnologias intravenosas, em fase 3 de pesquisa clínica, não registradas nas agências de ATS pesquisadas: ibrexafungerp e rezafungin. Iniciada a discussão dos membros do plenário, a representante da SAES esclareceu sobre como se dão os atendimentos na atenção primária à saúde, no nível primário de um sistema de saúde, e na atenção especializada à saúde, nos níveis secundário e terciário, não se devendo confundir estes dois últimos níveis com a classificação dos procedimentos, de média e alta complexidade. Em seguida, a representante da SCTIE/MS questionou e sugeriu um estudo de custo-minimização para a avaliação econômica, considerando que as duas tecnologias não apresentaram diferenças significativas estatisticamente para o desfecho de eficácia. Foi também sugerido por representante do Conass o aprimoramento da PICO das próximas avaliações, incluindo o conceito de não inferioridade ao invés de superioridade. Do ponto de vista clínico, vê-se importância no perfil de segurança da anidulafungina; no entanto, é proposta a reflexão entre os membros da Conitec se a avaliação do tipo comparativa de eficácia entre a tecnologia e seu comparador seria mais adequada para a situação. Após refletir sobre a questão, concordou-se que o uso de evidência indireta (meta-análise em rede) para a matéria em pauta foi adequada, mas carrega incertezas que devem ser consideradas no âmbito da recomendação a ser feita. A justificativa do pleito para a incorporação do medicamento seria, de acordo com a área técnica da SVS/MS, a eficácia contra todas as espécies de *Candida*, conhecido perfil de segurança e, quando comparada à anfotericina, menor custo. Foi esclarecido pelo NATS/IMS o motivo da não realização de estudo de custo-minimização, que não seria o modelo ideal por incluir apenas o custo do tratamento e não dos eventos adversos, cujo perfil de segurança foi demonstrado pela evidência científica potencialmente melhor que a da anfotericina B. A diálise e possibilidade de surgimento de nefrotoxicidade foram fatores relevantes considerados para a avaliação de custo-efetividade. Os membros presentes concordaram que o perfil de segurança



da anidulafungina é melhor que o dp comparador para o tratamento de candidemia e outras formas de candidíase e que a diferença de custo seria baixa, considerando os preços semelhantes dos antifúngicos comparados. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 107ª Reunião Ordinária, realizada dia 06 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da anidulafungina para o tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

### **Apreciação inicial do voriconazol para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.**

**Título do tema:** Voriconazol para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva

**Tecnologia:** Voriconazol

**Indicação:** Aaspergilose invasiva

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)

**Apresentação:** Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ESCS) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

**ATA:** A apresentação do item iniciou-se com a participação da área técnica da SVS/MS, que o contextualizou, englobando o cenário epidemiológico da América Latina, em que a incidência da aspergilose ainda é desconhecida, as causas da infecção fúngica causada pelo *Aspergillus* que está amplamente disperso no ambiente em forma de esporos e são inalados resultando na infecção, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Como não há sistema de notificação para a aspergilose, os dados epidemiológicos podem estar sub-estimados devido a não suspeita diagnóstica. No entanto, os dados de internação mostram 153 casos anuais no Sistema Único de Saúde. Os *guidelines* e consensos internacionais recomendam o voriconazol como medicamento de primeira escolha para o tratamento de aspergilose invasiva. O tratamento depende da resposta clínica do paciente e micológica, devendo ser mantido de seis a doze semanas. A forma de aquisição e distribuição seria centralizada pelo MS, e a distribuição seria feita no SUS para hospitais das Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, Santa Casas e hospitais universitários. Em outro momento, o colaborador do NATS/LabSBE iniciou a apresentação do relatório de recomendação, contextualizando a demanda, a indicação para a tecnologia e a epidemiologia da infecção fúngica causada por *Aspergillus*. A evidência científica



apresentada foi constituída de três artigos científicos, sendo um estudo clínico randomizado (ECR) multicêntrico e duas análises *post-hoc* da amostra original do ECR citado. Foi observada evidência com certeza baixa e favorável ao uso da tecnologia para o sucesso do tratamento em 12 semanas (RR: 1,67; IC95%: 1,25-2,24;  $p = 0,0006$ ), sobrevida em 12 semanas (RR: 1,22; IC95%: 1,02-1,46;  $p = 0,03$ ) e redução de efeitos adversos diretamente relacionados ao medicamento (RR: 0,55; IC95%: 0,36-0,85;  $p = 0,008$ ), quando o voriconazol foi comparado com a anfotericina B desoxicolato. Não foi observada diferença significativa em relação ao tempo de internação hospitalar e internação na UTI. Como resultado da árvore de decisão realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental, foi obtido um valor de R\$ 27.969,69 em favor de voriconazol para taxa de resposta bem-sucedida e R\$ 20.858,76 para taxa de sobrevida. O impacto orçamentário incremental do uso de voriconazol comparado ao da anfotericina complexo lipídico foi estimado em economia de R\$ 16.293.989,27 no primeiro ano e de R\$ 82.531.801,72 em cinco anos. Já o uso de voriconazol comparado ao da anfotericina desoxicolato resultaria em economia de R\$ 28.486.428,75 no primeiro ano e de R\$ 144.288.580,17 em cinco anos. O Monitoramento do Horizonte Tecnológico identificou uma tecnologia, o rezafungin. Em discussão, representante do Conass questionou sobre o rebaixamento da qualidade da evidência no GRADE, o qual foi esclarecido que o rebaixamento da certeza se deu pela avaliação de um único estudo e devido ao pequeno número amostra. O risco de viés de alocação dos pacientes também foi um motivo que rebaixa esta avaliação. Não foram discutidos outros pontos e propôs-se o encaminhamento para consulta pública, feitas as seguintes considerações: o medicamento demonstrou economia ao longo do tempo e há evidência comparativa sobre desfecho de eficácia favorável à tecnologia, embora com baixa certeza de evidência. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes à 107ª Reunião Ordinária, realizada dia 06 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do voriconazol para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.

### **Informe sobre o uso de medicamento *off-label* para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade e do Edema Macular Diabético.**

A representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) informou que, no dia 17 de janeiro de 2022, foi realizada reunião com a participação de representantes da SAES, da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV) e do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO).



Foi relatado pela representante da SAES que na reunião foram discutidas questões sobre o valor do procedimento relacionado à injeção intravítrea e sobre o uso do aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe para tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) e do Edema Macular Diabético (EMD). Em relação aos medicamentos, foi discutido que o frasco-ampola do aflibercepte e ranibizumabe pode fornecer quantidade suficiente para aplicação de três e quatro doses, respectivamente, conforme dose preconizada em bula. Todavia, foi ressaltado que tanto a bula do aflibercepte como do ranibizumabe descrevem que ambos medicamentos devem ser usados apenas para dose única e que o conteúdo restante do frasco-ampola deve ser descartado. A representante da SAES informou que, posteriormente, foi realizada uma nova reunião com o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) e com representantes da SBRV e do CBO sobre o tema, sendo deliberado que a SAES solicitaria à Anvisa e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) a revisão de bula do aflibercepte e ranibizumabe. Após a formalização do pedido de revisão da bula dos medicamentos, a Anvisa encaminhou um Ofício esclarecendo que os medicamentos devem ser comercializados em apresentações que garantam a extração da dose correta e efetiva para o tratamento dos pacientes, e compreende que as apresentações de aflibercepte e ranibizumabe estão adequadas e garantem a extração para aplicação única por frasco ou seringa. Porém, foi destacado no Ofício que não há proibição de publicação de protocolos pelo Ministério da Saúde para o uso diferenciado dos produtos, desde que o Ministério da Saúde se responsabilize e garanta a administração correta das doses recomendadas. Em seguida, foi informado que a SBRV enviou Nota Técnica à SAES, declarando o seu posicionamento favorável a incorporação dos medicamentos aprovados pela Anvisa para tratamento da DMRI e do EMD e também declarou posicionamento favorável à utilização de medicamentos *off-label*, desde que evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos medicamentos sejam apresentadas. Por fim, considerando a Nota Técnica emitida pela SBRV e a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, a representante da SAES ressaltou ao plenário da Conitec que há necessidade de atualização dos Protocolos de DMRI e Retinopatia Diabética, a fim de permitir o uso de qualquer um dos antiangiogênicos. Na discussão do plenário, a representante do DGITIS informou que o bevacizumabe já foi avaliado pela Conitec e recomendado no PCDT de DMRI, porém foi excluído na atualização do Protocolo (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4, de 4 de março de 2022), por causa da revogação da Resolução da Diretoria Colegiada nº 111, de 6 de setembro de 2016. Neste caso, a representante do DGITIS compreendeu que não há necessidade de nova avaliação do bevacizumabe para tratamento da DMRI, mas há necessidade de avaliação do bevacizumabe para o tratamento do EMD e para as demais indicações de uso de medicamentos *off-label*. O





representante do CONASS concordou que há necessidade de atualização do PCDT de DMRI com a inclusão do bevacizumabe. O representante da Anvisa questionou se a possibilidade de fracionamento do medicamento já estava prevista na versão anterior do PCDT de DMRI, e foi informado que esta questão já estava especificada no Protocolo de Uso do bevacizumabe. Um dos representantes do CNS se posicionou contrário ao uso de medicamentos *off label*, considerando a possibilidade de eventos adversos associados ao uso. O representante do CFM se posicionou favorável ao uso de medicamentos *off-label* no âmbito do SUS. Outro representante do CONASS também se posicionou favorável, considerando que há necessidade de flexibilização do uso de medicamento *off-label* a favor do interesse da saúde pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por atualizar o PCDT de DMRI, incluindo a recomendação de uso do bevacizumabe. Para os demais casos de uso de medicamentos *off-label* foi recomendada a avaliação das tecnologias para cada indicação.

#### **Membros do Plenário – 07 de abril de 2022 – 9h às 12h**

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

**Ausentes:** Nenhum.

#### **Membros do Plenário – 07 de abril de 2022 – 13h às 18h**

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

**Ausentes:** SAPS e SESAI.

#### **Avaliação das contribuições recebidas na audiência pública da alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)**

**Título do tema:** Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2).

**Tecnologia:** alfacerliponase

**Indicação:** tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

**Apresentação:** Colaboradora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS)



**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 102ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Considerou-se após apreciação inicial que há incertezas nas evidências e que o custo da tecnologia é substancialmente elevado.

**Recomendação final da Conitec:** o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por maioria simples não recomendar a incorporação de alfacerliponase para o tratamento de pacientes com lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a evidência clínica, apesar de graduada de acordo com os critérios do sistema GRADE como baixa, é adequada e suficiente para mostrar os benefícios clínicos da alfacerliponase ao se ponderar a gravidade da doença, sua raridade, e o alto desempenho do medicamento em modificar a história natural da doença em comparação com coorte controle histórica. Contudo, o preço e consequentes relação de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário foram considerados demasiadamente elevados. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 702/2022.

**ATA:** A iniciou a apresentação com a contextualização da demanda, identificando o demandante, a tecnologia e a indicação proposta. A audiência pública nº 01/2022 referente à esta demanda foi realizada em 23 de março de 2022, de forma virtual e teve como finalidade ouvir a sociedade sobre a proposta de incorporação da alfacerliponase para tratamento de CLN2 e subsidiar a recomendação final sobre a proposta de incorporação da tecnologia ao Sistema Único de Saúde. Foram recebidas 16 contribuições com diversas representações da sociedade, a saber: um representante de indústria farmacêutica, seis representantes de pacientes, sete representantes e profissionais da saúde (incluindo uma pesquisadora clínica) e dois representantes parlamentares. O conteúdo das contribuições foi apresentado resumidamente e pode ser consultado na ata da audiência e no corpo do relatório de recomendação. Inicialmente a proposta de preço por aplicação era representada por um valor de R\$ 90.052,56 (PMVG 0%), durante a consulta pública foi proposto 11% de desconto sobre este valor, resultando em R\$ 71.559,61. Após a audiência pública foi recebida uma nova proposta de preço do fabricante (BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.) com 15% de desconto, resultando em R\$ 68.343,45. A colaboradora também apresentou um ajuste populacional (pacientes elegíveis) que foi realizado pelo DGITIS na análise de impacto orçamentário. Para o novo cálculo foi aplicada uma taxa de correção aos pacientes novos que ingressam o modelo a cada ano. Como impacto desse ajuste no cenário base foi apresentado redução de 15% na estimativa devido à atualização



da taxa de progressão. Diante disso, o impacto orçamentário estimado para o primeiro ano varia de R\$ 6.306.217,00 a R\$ 9.483.033,00 e em cinco anos de R\$ 111.724.771,00 a R\$ 142.539.483,00. Com a nova proposta de preço também foi atualizado os cálculos do modelo de custo-efetividade. Assim, a razão de custo-efetividade incremental passou de R\$ 3.743.640,00/QALY para R\$ 3.585.283,00. A colaboradora também tece esclarecimentos sobre como se dá o tratamento de pacientes diagnosticados com CLN2 pré-sintomáticos. As recomendações de outras agências de ATS também foram apresentadas resumidamente. Em discussão, o plenário considerou importante a redução do impacto orçamentário, embora considerado alto fora do contexto de uma doença ultrarrara. Foi exercitada reflexão sobre quantos PIB *per capita* seriam gastos para a incorporação desta tecnologia, isto porque que está em andamento projeto de proposta de limiar de custo-efetividade para avaliação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, mas falou-se ainda que os parâmetros para a definição de um limiar de custo “a pagar” pelas tecnologias em saúde não seriam aplicados a casos de doenças superraras como a CLN2. Em votação os representantes das seguintes siglas votaram favoravelmente à incorporação da alfacerliponase no SUS: CNS, SCTIE, ANS, CFM, Conasems, SVS e Anvisa. Estas outras votaram desfavoravelmente à incorporação da tecnologia: SAES, Conass e SGETS. Enfim, foi sugerido monitoramento da tecnologia após incorporação e uso no âmbito do SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário, presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação no SUS da alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), de acordo com Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 720/2022.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Puberdade Precoce Central**

**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 de nova apresentação dos medicamentos leuprorrelina e embonato de triptorrelina para tratamento da puberdade precoce central.

**Apresentação inicial do PCDT:** apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde- DGITIS.

**Ata:** A técnica da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) iniciou a apresentação contextualizando que o processo de atualização do Protocolo



Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 03, de 08/06/2017, foi resultante da incorporação do acetato de leuprorrelina subcutânea 45 mg e do embonato de triptorrelina 22,5 mg no SUS. A atualização rápida teve foco na inclusão das novas apresentações das tecnologias. O PCDT foi atualizado considerando a versão vigente, tendo como foco as informações referentes às tecnologias incorporadas, de acordo com os Relatórios de Recomendação de incorporação das tecnologias pela Conitec e diretrizes internacionais, mantendo-se a mesma estrutura metodológica. A atualização foi realizada pela CPCDT com a revisão externa de especialista da área e foi apresentada à 97ª reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT. Foi informado que a puberdade é o processo de maturação biológica que, pelas modificações hormonais, culmina no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e, por fim, na aquisição de capacidade reprodutiva da vida adulta. Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. A incidência é de 20 a 23 casos para cada 10.000 meninas e de menos de 5 casos para cada 10.000 meninos. O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Destacou-se que não foram alterados os critérios de diagnóstico, de inclusão e de exclusão do PCDT. A representante da Secretaria da Atenção Especializada à Saúde (SAES) apontou que o tema foi bastante discutido no Plenário, no momento da recomendação da incorporação das tecnologias, e que não possuía outros apontamentos acerca do Protocolo, apenas solicitou que os benefícios esperados pelos medicamentos fossem reescritos.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV)**

**Solicitação:** Elaboração.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS).

**Origem da demanda:** Elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV).

**Apreciação inicial do PCDT/DDT:** A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) realizou uma breve contextualização da demanda. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) foi apreciado inicialmente durante a 61ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec e foi



disponibilizado para contribuições da sociedade por meio da Consulta Pública nº 68/2017, entre os dias 21 de dezembro de 2017 e 19 de janeiro de 2018. Na 64ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, deliberou-se que o PCDT deveria ser reapresentado com informações adicionais antes da deliberação final. Por fim, mediante conhecimento do parecer de força executória do Ministério Público, datado de 07 de fevereiro de 2019, para implantar o PCDT de APLV, o Plenário recomendou aprovar o Protocolo em sua 75ª Reunião Ordinária, ocorrida em março de 2019. No âmbito do Ministério da saúde, a decisão foi acatada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde e permaneceu aguardando aprovação do Secretário da Atenção Primária à Saúde (APS). Em virtude da elaboração do PCDT, foram avaliadas a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) de fórmulas nutricionais e do teste de provocação oral (TPO) para a confirmação diagnóstica e monitoramento de pacientes até 24 meses, cujas decisões tornaram-se públicas por meio das Portarias SCTIE/MS nº 40/2018; nº 67/2018 e nº 32/2022. Após a contextualização, o grupo elaborador (SAPS) apresentou as principais alterações do PCDT da APLV: i) inclusão do TPO como diagnóstico definitivo para a APLV no SUS; ii) modificação dos critérios de inclusão e exclusão, especialmente, incluindo crianças prematuras; iii) modificação dos critérios e da descrição do diagnóstico e tratamento da APLV, com inclusão de fluxogramas de condutas; iv) descrição dos medicamentos e insumos necessários para realização do TPO; v) mudanças na estratificação das crianças por idade e do número de latas de fórmulas infantis recomendadas, para se adequar aos requerimentos energéticos e de micronutrientes em cada faixa etária. Foi informado que o objetivo do PCDT é estabelecer critérios para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da APLV em crianças de até 2 anos. O diagnóstico preconizado pelo PCDT considera: i) Presença de história clínica sugestiva da APLV; ii) Exclusão da proteína do leite de vaca da alimentação; iii) Desaparecimento dos sintomas em até trinta dias após exclusão da proteína do leite de vaca da dieta (fase de exclusão); iv) Reaparecimento dos sintomas após o TPO; além da avaliação da história clínica, estado nutricional e orientações gerais para saúde da criança. Ressaltou-se que, exceto nos casos em que é contraindicado, o TPO deve ser realizado sob observação médica e em ambiente com condições de assistência à criança, tais como equipamentos e medicamentos para tratamento de reações graves e materiais para a manutenção do acesso venoso. Pontuou-se que o PCDT contempla crianças nascidas a termo até 24 meses de idade ou prematuras com idade corrigida de até 24 meses, que apresentarem: história clínica sugestiva e resultados positivos no TPO compatíveis para a APLV mediada ou não mediada por IgE; ou reação alérgica generalizada relevante em um ou mais órgãos, ocorrida imediatamente ou em até duas horas após a ingestão de alimentos contendo proteína do leite de vaca (Choque anafilático ou



síndrome da enterocolite desencadeada por proteína alimentar), caso em que é contraindicada a realização do TPO. Também foram apresentados os critérios de exclusão deste PCDT: crianças até seis meses de vida com diagnóstico de APLV que estejam com amamentação exclusiva, cuja mãe tenha excluído o leite de vaca de sua alimentação e a criança não apresentar sintomas; crianças de seis a vinte e quatro meses de vida com amamentação continuada e alimentação complementar que não inclua alimentos contendo proteína do leite de vaca; crianças com outras alergias, que não à proteína do leite de vaca e crianças que apresentem resultados negativos ao TPO. Sobre o tratamento, informou-se que ele contempla avaliação nutricional, estímulo ao aleitamento materno, exclusão das proteínas alergênicas da dieta, prescrição de dieta substitutiva que proporcione todos os nutrientes necessários em crianças até seis meses, além da prescrição de alimentação complementar de seis a vinte e quatro meses. Sobre as fórmulas nutricionais, foi relatado que foram incorporadas ao SUS aquelas à base de soja, à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose e à base de aminoácidos para crianças de até vinte e quatro meses com APLV, conforme indicado no Protocolo e o cálculo das necessidades nutricionais da criança de acordo com as recomendações oficiais por idade. Já sobre acompanhamento, foi informado que ele inclui a APS e a Atenção Especializada à Saúde. Após a apresentação, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) questionou quais providências a Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) têm tomado para a implementação do PCDT e pactuação das fórmulas nutricionais, acrescentando que esta indefinição implica em desorganização dos serviços de saúde no fornecimento destas fórmulas e em barreiras de acesso. Em relação ao texto, não apresentou maiores considerações. Na sequência, os representantes do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS) questionaram qual seria o melhor desenho para o diagnóstico na atenção especializada à saúde, dentro dos pré-requisitos estabelecidos; pontuaram que os serviços devem ser organizados, uma vez que os arranjos atuais foram criados devido à determinação judicial, sem articulação, integração e coordenação; relataram haver muitas dúvidas e questionaram quais seriam os profissionais habilitados a prescrever as fórmulas nutricionais, ressaltando que, por ser novo, o Protocolo demandará investimento em capacitação e desenvolvimento das competências e habilidades necessárias, além de melhor definição de quais serão os profissionais envolvidos. O representante da SAES relatou que o Protocolo está bem desenhado, incluindo protocolo de uso do TPO, atendendo à atenção especializada e acrescentou que a sua implementação será um grande desafio. A coordenadora da CGAN concordou com a importância de definição sobre a



pactuação do financiamento das fórmulas nutricionais. Acrescentou que, como a prescrição das fórmulas nutricionais ocorrerá no âmbito da atenção especializada à saúde, seria interessante considerar o financiamento de alta e média complexidade, embora a definição pelo Ministério da Saúde esteja em aberto. Quanto à organização dos serviços, relatou que o PCDT detalha todos os processos e que cada ente pode se organizar conforme os arranjos locais. Esclareceu que o PCDT preconiza que o nutricionista é responsável pela prescrição das fórmulas e que a equipe (médico, nutricionista e enfermeiro) esteja envolvida na realização e acompanhamento do TPO. O representante da SAES complementou que o PCDT deixa clara a divisão de responsabilidades entre a APS e atenção especializada à saúde, e que o cuidado é continuado e transversal. Concordou que o PCDT apresenta diretrizes mínimas para organização local, possibilitando que o gestor adapte o cuidado à sua rede de saúde. Lembrou que as fórmulas foram incorporadas em 2018 e a apreciação final do Protocolo ocorreu em 2019, ressaltando que a pactuação da responsabilidade pelas fórmulas nutricionais é complexa devido ao tratamento complementar que as crianças com APLV necessitam; ausência de estrutura específica para ofertar este tipo de tecnologia, dificultando que os responsáveis assumam a sua oferta, distribuição e monitoramento. Pontuou que o PCDT cria um fluxo mínimo de linhas de cuidado, sendo necessária capacitação local e esforço amplo do Ministério da Saúde junto às Secretarias de Saúde, a fim de adaptar os instrumentos locais para atender a demanda, a qual foi redefinida pelo novo cálculo das fórmulas nutricionais. Relatou que não houve avanço sobre a responsabilidade pelo financiamento e oferta das fórmulas nutricionais, apesar de terem sido aventadas diversas possibilidades (financiamento per capita da APS, atenção especializada à saúde ou assistência farmacêutica). Relatou, ainda, que a judicialização tem sido recorrente em algumas localidades e todos os entes da gestão pública estão sofrendo com as demandas judiciais, prejudicando a sustentabilidade financeira dos serviços. Destacou a necessidade de repactuar responsabilidades e definir a gestão dos serviços, considerando as limitações e êxitos apresentados, tanto em relação ao cuidado quanto ao tratamento das crianças com APLV. Por fim, parabenizou o PCDT e enfatizou a necessidade de pactuação definitiva. A representante do DGITIS retomou o histórico do processo desde a primeira solicitação da CGAN em 2012, encerrada em 2015 devido à indefinição de pactuação, e reaberta em 2017, com avaliação do PCDT pela Conitec em 2018 e a demanda de incorporação do TPO avaliada em 2021, culminando na atualização do PCDT. O representante do CONASEMS lembrou que o TPO era discutido desde 2012 e já constava na versão anterior do PCDT, embora não tenha sido avaliado devido ao entendimento de que sua realização dependia da disponibilidade da fórmula nutricional. O representante do CONASS ressaltou tratar-se de uma agenda tripartite e que a definição de um



fluxo local não seria possível sem que o financiamento seja definido. Comentou que os fluxos atuais funcionam bem quando a dispensação e o monitoramento ocorre no mesmo local. Acrescentou que, apesar de a Conitec não ser o fórum para debate de financiamento, esta definição era urgente, sugerindo que a CGAN lidere esta agenda. O representante da SAES pontuou que a incorporação do TPO contribuirá no diagnóstico da APLV e pode implicar em economia com a implementação do PCDT e de pontos de atenção para diagnóstico correto de APLV. A representante do DGITIS enfatizou a complexidade do TPO, de modo que poucos lugares deverão realizá-lo. Na sequência, a representante do DGITIS parabenizou a finalização do texto e sugeriu incluir as orientações do TPO como protocolo de uso no apêndice do PCDT. Também recomendou acrescentar orientações em relação ao enfrentamento da reação alérgica e à adequação do texto sobre a realização do TPO por médico especialista (gastroenterologista ou alergologista), visto não ser a realidade do país. Relatou que o pediatra tem competência para realização do TPO e para atendimento de emergência de reação alérgica, o que foi endossado pela representante do CONASEMS. O representante do CFM pontuou que todos os profissionais envolvidos devem ser capacitados para atendimento de emergências e concordou que o pediatra habilitado para emergências e que conheça o TPO tem condição de realizar o teste. A representante da CGAN relatou que a área vem liderando os processos de discussão, mas que será necessário o envolvimento das gestões locais, incluindo a capacitação e organização dos serviços. Pontuou que a área disponibilizará um curso virtual para capacitação específica mediante a publicação deste PCDT. Sobre os médicos pediatras, reforçou que estes estão elencados no PCDT e que a área avaliará as contribuições, visto que as experiências anteriores eram com telemedicina e consulta de gastroenterologista. Os representantes do DGITIS e do CFM reforçaram a recomendação de que os profissionais envolvidos na realização de TPO sejam capacitados para atendimento de urgência e emergência. Nenhum membro do Plenário relatou conflito de interesses relacionados ao tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram encaminhar o tema para consulta pública.

**Apreciação inicial dos anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático**

**Título do tema:** Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático.





**Tecnologia:** Anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionado ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-VEGF (bevacizumabe).

**Indicação:** Tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável (estágio IV), em associação à quimioterapia (QT).

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS).

**Apresentação:** Realizada por técnicas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS).

**ATA:** A técnica iniciou fazendo uma apresentação sobre o câncer colorretal (CCR), sendo este a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres no Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, cerca de 20-30% dos pacientes com CCR apresentam doença metastática irressecável no momento do diagnóstico do câncer primário. A quimioterapia citotóxica continua sendo o pilar do tratamento paliativo do CCR, seja em monoterapia ou em associação, em várias combinações e esquemas. Os esquemas quimioterápicos mais comuns são FOLFIRI (5-fluorouracil (5-FU) em bolus e infusional, associado à leucovorin (LV) e (irinotecano (IR)) e FOLFOX (associação da oxaliplatina ao esquema 5-FU/LV infusional). Há dois tipos de uso de anticorpos monoclonais - direcionados ao fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), como o bevacizumabe e direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor), como o cetuximabe e o panitumumabe. Os esquemas terapêuticos comparados foram: quimioterapia com FOLFIRI isolada, FOLFIRI com bevacizumabe, FOLFIRI com cetuximabe, FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, FOLFIRI com panitumumabe e FOLFIRI com panitumumabe ou bevacizumabe. As terapias observadas apresentaram maior sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a quimioterapia isolada. A sobrevida global (SG) também foi maior para a associação de quimioterapia com bevacizumabe. O grupo bevacizumabe associado à quimioterapia, apresentou aumento dos eventos adversos diarreia, hipertermia, proteinúria, perfuração gastrointestinal e evento tromboembólico em comparação com quimioterapia isolada. Para a associação de quimioterapia com cetuximabe ou panitumumabe, houve aumento de EA toxicidade, diarreia, rash cutâneo e neutropenia em relação a quimioterapia isolada. Para avaliação econômica foi usado o custo-utilidade, a medida de efetividade foi anos de vida ajustados por qualidade – QALY. A avaliação de custo-efetividade demonstrou que o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe são as alternativas com menores razões de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação à quimioterapia com



FOLFIRI isolada, com RCEI nos valores de R\$145.479 e R\$184.262, respectivamente. A análise de impacto orçamentário (AIO) considerou três anos, sendo R\$510.938.732 para FOLFIRI + bevacizumabe; R\$ 426.073.480 para FOLFIRI + cetuximabe; R\$ 230.651.659 para FOLFIRI + panitumumabe, FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe R\$ 629.975.577 e para FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe R\$ 433.545.740. O impacto orçamentário incremental (três anos) variou de cerca de 230 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe a 630 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe. A opção terapêutica de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe é uma das alternativas com maior ganho em efetividade e segunda com menor custo-efetividade. Segundo as agências internacionais verificadas o bevacizumabe é recomendado pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) associado a FOLFOX ou FOLFIRI e em associação com capecitabina para os pacientes não elegíveis para terapia baseada em oxaplatina ou irinotecano; e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). O cetuximabe é recomendado por National Institute for Clinical Excellence (NICE) associado a FOLFOX ou FOLFIRI; Scottish Medicines Consortium (SMC) – associado a FOLFOX ou FOLFIRI; e PBAC somente um dos anticorpos anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe). As agências que recomendam o panitumumabe são NICE e CADTH associado a FOLFOX ou FOLFIRI; e PBAC somente um dos anticorpos anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe). No Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) foram selecionadas 8 (oito) tecnologias emergentes 6 (seis) por via intravenosa – atezolizumabe, nivolumabe, serplulimabe, sintilimabe, imunoterapia de células autólogas e cetuximabe bioequivalente; e 2 (duas) por via oral – anlotinibe e encorafenibe. Destes o nivolumabe possui registro para CCR com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR); na European Medicines Agency (EMA) e no FDA - U.S. Food and Drug Administration; e NICE recomendado em associação ao ipilimumabe para CCRm com MSI ou dMMR. O encorafenibe possui registro para câncer colorretal metastático na EMA e no FDA, e indicação de incorporação no NICE e CADTH. Os demais não possuem registro ou indicação de incorporação. A Secretária Executiva da Conitec questionou a ausência de medicamentos no MHT. A representante do NATS explicou que a avaliação econômica começou em junho de 2021, e também esclareceu que a sobrevida global não apresentou diferenças para as diferentes terapias. O representante do Conselho Federal de Medicina questionou qual foi o tempo de tratamento. A técnica informou que o tempo foi de 6 (seis) meses devido à evolução da doença ou a inaceitabilidade da toxicidade. Na perspectiva do paciente, uma paciente fez seu relato informando que é paciente oncológica do SUS desde 2020. Usou 6 (seis) meses de FOLFOX, depois 3 (três) meses de FOLFIRI sem resultado, e depois 18



(dezoito) meses de FOLFIRI com cetuximabe, após Covid utilizou Celosa®+Avastin® e agora está fazendo uso de FOLFIRI com Avastin®. Relatou que a qualidade de vida é boa com FOLFIRI com cetuximabe. Em seguida iniciou-se o debate no plenário, o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), esclareceu que não há dúvidas quanto aos estudos, valoração do procedimento na tabela do SUS. Não houve aumento de sobrevida global; o aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão ocorreu somente para bevacizumabe; a avaliação econômica indicou a associação FOLFIRI + panitumumabe, porém não cobre todos os pacientes. Para incluir todos os pacientes tem que incluir o bevacizumabe, e o impacto orçamentário é muito alto e os benefícios são marginais. Como não houve um aumento de sobrevida global, não houve demonstração de superioridade, foi sugerido encaminhar para consulta pública com recomendação desfavorável à incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Plenário, presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS dos anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático.

#### **Apreciação inicial do Calcipotriol + Dipropionato de betametasona para tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado**

**Tecnologia:** associação fixa calcipotriol e dipropionato de betametasona (Daivobet)

**Indicação:** tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Leo Pharma Ltda.

**Apresentação:** Colaboradores da Universidade Federal do Paraná - UFPR

**ATA:** A parecerista detalhou as características da psoríase, que consiste em uma doença inflamatória crônica da pele, não contagiosa, desencadeada pela interação dinâmica entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A prevalência no país é estimada entre 1,31% e 2,5%, sendo menor em populações asiáticas e africanas e igual entre os sexos.

A doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, normalmente diagnosticada entre a terceira e quarta décadas de vida, porém alguns estudos consideram a doença com comportamento bimodal, apresentando picos até os 20 anos de idade e após os 50 anos. A psoríase em placas ou vulgar consiste em 70% a 90% dos casos. É caracterizada por prurido, descamação e ardência de pele, pode apresentar rápida progressão e tem impacto sobre a qualidade de vida. A



progressão pode ser acompanhada pelo Score Psoriasis Area and Severity Index - PASI, utilizado na avaliação da resposta ao tratamento e em apoio à escolha terapêutica. O Score PASI consiste em uma escala de gravidade de 0 a 72 que estratifica a psoríase em leve, moderada e grave.

A tecnologia em avaliação é de uso tópico e constitui-se de associação fixa de um análogo de vitamina D (hidrato de calcipotriol) e de corticoide tópico (dipropionato de betametasona), sendo indicada para casos de psoríase leve. A pomada deve ser utilizada por 4 semanas, uma vez ao dia. O tratamento padrão disponível pode incluir o uso de ceratolíticos, emolientes e corticosteroides (clobetasol e dexametasona), além de fototerapia e associação de agentes sistêmicos em caso de falha terapêutica. Para análise do efeito, a dose fixa combinada foi comparada ao tratamento não fixo combinado utilizando calcipotriol ou corticoides isolados na forma de pomada em adultos com psoríase vulgar e o desfecho primário avaliado foi a eficácia para resolução total ou quase total da psoríase.

A partir dos resultados de 11 ensaios clínicos randomizados, foi produzida meta-análise em rede. Concluiu-se que não houve diferença significativa para eficácia ou segurança entre as combinações (i) não fixa de calcipotriol + clobetasol e (ii) fixa de calcipotriol + betametasona. Foram também encontradas três revisões sistemáticas com meta-análise que comparavam combinação fixa de calcipotriol + betametasona a (i) monoterapia ou (ii) combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol. Os resultados desses estudos indicam que houve redução de PASI, com diferença média de 10,02 [IC 95%, 2,15 a 18,19] entre os grupos e PASI 75, que indica melhora de 75% na escala, com RR 1,80 [IC 95%, 1,18-3,02]. Os resultados das revisões sistemáticas apontam para maior eficácia da combinação fixa aplicada uma vez ao dia, mas todas tiveram qualidade considerada criticamente baixa ao serem avaliadas pela AMSTAR, levando a um nível de evidência também baixo.

O demandante apresentou avaliação econômica por custo-minimização, o que é adequado tendo em vista as similaridades de eficácia e segurança entre a intervenção avaliada e o comparador. Os únicos pontos inadequados foram (i) o uso dos valores médios dos custos médicos diretos no BPS, em lugar dos menores custos e (ii) o uso de calcipotriol isolado como comparador. O resultado da análise do parecerista, corrigindo esses pontos, é de economia de R\$ 58,39 em 12 meses na comparação com o tratamento combinado não fixo de calcipotriol + clobetasol, podendo variar entre R\$ 52,00 e R\$ 156,00 de acordo com os resultados da análise de sensibilidade.

Para o cálculo do impacto orçamentário, a população elegível foi delimitada pelo método de demanda aferida usando os dados de reembolso do SIA/SUS para pacientes únicos em uso concomitante de calcipotriol + clobetasol. O parecerista apontou que o cálculo da população



elegível pode estar subestimado, uma vez que não considerou o uso do comparador dexametasona + calcipotriol. Dados da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS) indicam que, para o segundo semestre de 2022, estimativa de 4331 usuários de calcipotriol diagnosticados com psoríase, aproximadamente 90% com psoríase vulgar. Dessa forma, para o primeiro ano de análise, foram estimados 3855 pacientes, resultando em três cenários: otimista, com economia de R\$ 238 mil; de difusão lenta, com economia de R\$ 184 mil; e alternativo, com economia de R\$ 92 mil.

A paciente explicou que seus sintomas iniciaram com cerca de 20 anos em momento de estresse psicológico. Disse ter recorrido ao plano de saúde para tratamento e que passou por vários profissionais que a diagnosticaram de forma errada. Em consequência, utilizou diversos medicamentos e corticoides injetáveis, que culminaram no descontrole da psoríase. Após diagnóstico correto, iniciou com betametazol, posteriormente migrando para o tratamento com calcipotriol e betametasona. Revelou ter artrite psoriásica e fazer tratamento multidisciplinar, de modo que já fez uso de metilprednisona e imunobiológicos por conta das lesões e artrite. Ressaltou a dificuldade de acesso dos pacientes à medicação em função do custo e relatos de melhora da psoríase apenas com a dose fixa combinada em avaliação. Afirmou que já utilizou medicamentos via SUS, mas que há muita dificuldade de abastecimento de sua cidade, no interior do PR, com medicamentos adequados, defendendo que a incorporação poderia melhorar a logística e que seria importante a disponibilidade de mais alternativas terapêuticas. Questionada sobre a comodidade posológica da aplicação em dose única, afirmou que sempre usou pomadas ao menos duas vezes ao dia e que os resultados levam tempo.

Encaminhando a votação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos - SCTIE, sugeriu recomendação desfavorável, já que eficácia e custo de tratamento são semelhantes às formas isoladas disponíveis no SUS e que a comodidade posológica pode ser uma vantagem, mas é incerta e não há outros dados importantes favoráveis à incorporação. Ainda, expressou preocupação por se tratar de um fornecedor único, não havendo possibilidade de concorrência como ocorre com os demais tratamentos disponíveis, e lembrou que a dose fixa é uma preocupação dos médicos em função da maior dificuldade de individualizar os tratamentos. O representante do Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde – Conass concordou, mas afirmou que poderia ser mais um tratamento disponível, em posicionamento similar ao emitido pelo usuário que integra o Conselho Nacional de Saúde - CNS. O representante do Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde lembrou da decisão de evitar a inclusão de doses fixas na Relação Nacional de Medicamentos – Renome para uma melhor gestão das compras e tratamentos. Por fim, concordaram de forma unânime com o

parecer desfavorável à incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do Plenário, presentes na 107ª Reunião Ordinária/Extraordinária, realizada no dia 07 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de combinação fixa de hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona para tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

**Contraceptivos injetáveis acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) para mulheres em idade fértil.**

**Título do tema:** Contraceptivos injetáveis acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) para mulheres em idade fértil

**Tecnologia:** Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5 mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10 mg).

**Indicação:** Contracepção.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS) e Hemafarma Comércio e Indústria Farmacêutica Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes na 105ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS dos contraceptivos injetáveis de aplicação mensal acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg). Para esta recomendação houve consenso de que a incorporação de pelo menos um dos medicamentos poderia diminuir as chances de eventual desabastecimento. Reforçou-se que a proposta trata-se de complementação e não substituição dos contraceptivos injetáveis já disponíveis no SUS.

**Consulta Pública (CP) nº 04/2022:** Disponibilizada no período de 15/03/2022 a 04/04/2022.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº04/2022:** Representante da Hemafarma Comércio e Indústria Farmacêutica Ltda e colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Base do Distrito Federal (NATS/HBDF).



**ATA:** O representante da empresa contextualizou o tema, enfatizando algumas diferenças entre a demanda submetida pela Hemafarma, de incorporação da medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg), e o Relatório de Recomendação da Conitec, que também considerou a demanda oriunda da SAPS, de apreciação da incorporação da algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg), ambas para mulheres em idade fértil. O dossiê da empresa contou com 16 (dezesseis) estudos nas evidências clínicas e o Relatório de Recomendação considerou 12 (doze), apresentando 07 (sete) publicações em comum. Foram desconsiderados 05 (cinco) estudos apresentados pela empresa por estarem fora da pergunta PICO, além de outros 04 (quatro), que não foi possível identificar os motivos. As evidências dos estudos incluídos no Relatório demonstraram não haver diferença significativa na prevenção da gravidez não planejada e nos eventos adversos entre o medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e o injetável mensal enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg + 5mg) disponível no SUS, com a qualidade da evidência de moderada a alta. Para o representante, os estudos desconsiderados no Relatório avaliaram desfechos relevantes, como taxa de descontinuação, padrão de sangramento, variação de peso e retorno à fertilidade. Estes estudos apontaram equivalência entre o medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e o enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg + 5mg) para os desfechos supracitados. Ainda de acordo com o representante, as evidências do algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg) consideradas no Relatório não apresentaram comparação direta com os contraceptivos já disponíveis no SUS. Desta forma, o representante solicitou que se apenas um contraceptivo fosse incorporado, que escolhessem o medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) por apresentar um conjunto robusto de evidências clínicas, e se os dois contraceptivos fossem incorporados, que o conjunto destas evidências clínicas também fosse considerado na priorização dos métodos durante o planejamento da compra de contraceptivos. A colaboradora do NATS/HBDF também fez uma contextualização do tema, destacando alguns pontos abordados na apreciação inicial, como a eficácia e a segurança do medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e do algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg); os resultados da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário das intervenções propostas frente aos comparadores disponíveis na rede pública e os possíveis benefícios para os usuários com a ampliação da oferta de contraceptivos no SUS. Foram recebidas 02 (duas) contribuições por meio do formulário técnico-científico durante a CP, sendo todas de pessoa jurídica e discordantes da recomendação preliminar. Os anexos destas contribuições continham referências de estudos, que não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta proposta ou



que já estavam incluídos no Relatório, e cartas de manifestação sobre a CP. Nessas contribuições, as principais questões versaram sobre o fabricante do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) ser único, podendo levar a um possível desabastecimento e a falta de competitividade na aquisição, além da ausência de superioridade desta tecnologia que justifique a sua incorporação, e os custos adicionais com a incorporação, como a necessidade de se adquirir seringa para a administração do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg). Foram recebidas 08 (oito) contribuições de experiência ou opinião, sendo todas de pessoa física e concordantes com a recomendação preliminar. Estas contribuições trouxeram como efeitos positivos a gravidez evitada com o uso dos contraceptivos e a adesão facilitada devido a via de administração da tecnologia e como efeitos negativos a desistência do método por causa da injeção dolorosa e a falta de acesso a estes contraceptivos. Na sequência, o Plenário da Conitec ponderou sobre: (i) as contribuições discordantes da recomendação preliminar serem de empresas fabricantes dos contraceptivos disponíveis no SUS; (ii) o desabastecimento recorrente de contraceptivos na rede pública; (iii) o reduzido número de fornecedores de contraceptivos; (iv) os problemas existentes com os contratos de aquisição dos métodos contraceptivos e (v) a ampliação de contraceptivos disponíveis no SUS pode trazer complicações logísticas, mas também pode levar a economia de recursos e melhorar o acesso a estas tecnologias. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação ao SUS dos contraceptivos injetáveis de aplicação mensal acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) para mulheres em idade fértil.