

Ata da 7ª Reunião Extraordinária da Conitec

Membros do Plenário – 7 de dezembro de 2021

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

Ausentes: Nenhum.

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.

Casirivimabe + imdevimabe para pacientes de alto risco infectados por SARS-CoV-2

Tecnologia: Casirivimabe/imdevimabe.

Indicação: Tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, que apresentam alto risco para agravamento da doença e até 10 dias desde início dos sintomas.

Solicitação: Incorporação.

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

Recomendação preliminar: A Conitec, à sua 103ª Reunião Ordinária, realizada dia 11 de novembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, que apresentam alto risco para agravamento da doença. Esta recomendação foi justificada pelas limitações dos estudos publicados, pela curta janela entre o início dos sintomas e a necessidade de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação da tecnologia na prática clínica.

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

ATA: O item de pauta iniciou-se com a participação da empresa Roche, que, junto com uma sua médica convidada, apresentou, contextualizando a COVID-19, suas manifestações clínicas e justificativa para a necessidade de tratamento eficaz e seguro com casirivimabe/imdevimabe, no âmbito da pandemia. Foram apresentadas recomendações de *guidelines* de outros países,



como, por exemplo, os Estados Unidos e França, onde se aprovou o uso emergencial do produto, que atua na inibição da replicação viral. Discorreu-se sobre o número cumulativo de pacientes tratados na França e os resultados do estudo de coorte que foi acompanhado nesse país, bem como resultados de farmacovigilância (hipersensibilidade em 7 dos 389 pacientes) e os casos de óbitos (nove no total) foram demonstrados. De acordo com a apresentação da médica, a população vacinada ainda tem um risco de morte e hospitalização relevante. Retomando a fala, a representante da Roche voltou a alguns pontos importantes: cerca de 60 países aprovaram o uso emergencial do REGN-CoV-2, exceptuando o Japão e o Reino Unido, onde o uso regular já é aprovado. A neutralização das variantes de preocupação, como a variante Delta, está coberta pelo medicamento; por outro lado a empresa reconheceu a existência de novos casos no Brasil de infecções causadas pela variante Ômicron. Em discussão sobre o tema, a presidente da Conitec questionou se houve mudança no perfil de pacientes desde o mês de maio, se novos dados de efetividade das vacinas sobre imunossuprimidos foram publicados e qual o perfil de pacientes que mais se beneficiaria na coorte experimentada na França, conforme dados apresentados pela empresa. De acordo com a experiência da médica e os dados de acompanhamento de pacientes franceses, aqueles acima de 80 anos e os transplantados que já estão sob seguimento de tratamento, são tratados com o anticorpo. São atribuídos “pontos” para cada critério aferido no caso do paciente, e um total de 4 pontos resulta no seu encaminhamento para o tratamento, em caso de diagnosticada a infecção pelo SARS-CoV-2. Questionou-se também se seria possível quantificar as possibilidades de infecção, considerando-se a fase de descobertas e entendimento sobre a Covid-19, no que tange à interação medicamentosa. Tomou-se um caso hipotético de como é importante a disponibilização dos casirivimabe/imdevimabe para um doente com Linfoma não Hodgkin (LNH) que usa rituximabe e está com Covid-19. Questionada sobre a dose de rituximabe, muito maior em caso de LNH do que de artrite reumatoide, a médica confessou desconhecer, mas informou que este seria um medicamento que teria uma resposta piorada quando se tem a infecção por Covid-19 concomitante, dado que pode levar a fibrose pulmonar, observada em 20% os casos. A questão foi considerada complexa, mas a especialista reforçou a necessidade de utilização de um anticorpo monoclonal. Em seguida, o representante do Conass acrescentou aos esclarecimentos considerações a respeito de riscos terapêuticos, como eventos adversos e questões relacionadas à economia, que justificam algumas limitações de avaliar uma tecnologia. A especialista concordou com o comentário e pediu para que a análise do plenário leve em consideração todos os critérios citados. Em sequência, representante da SAES questionou como foram estruturados os centros de referência para distribuição dos testes na França e opinou que



o Brasil não precisa se espelhar na França, porque dispõe de uma estrutura e logística já bem estabelecidas e que ultrapassam o desafio de oferecer um tratamento mais complexo. A especialista argumentou que a França é praticamente um país rural, então os centros de referência são bem centralizados; centros de infusão das principais cidades são utilizados para atender grandes regiões e a logística possui limitações. A Anvisa pediu comentários a respeito do aspecto regulatório do produto, concedida em abril, tempo em que havia incertezas quanto à finalização dos estudos, caracterização dos estudos *in vitro*, dados de segurança e sobre as outras variantes, e questionou ainda se já há dados sobre a nova variante (Ômicron), e a motivação do processo continuar com o *status* de autorização emergencial e não migrado para registro global. Além disso, questionou qual seria a validade atual do medicamento, que antes era de 3 meses. A empresa compartilhou a informação de que dentro de 30 dias seriam apresentados novos dados sobre a nova variante; quanto ao prazo de validade, este teria sido atualizado para um período de 12 meses, sendo que sua utilização se daria apenas em hospitais e sob prescrição médica, por ser medicamento para uso em infusão. Mas, no que tange ao tipo de unidade de saúde, discutiu-se que não há rótulos e seria possível considerar na futura submissão o uso também em ambiente ambulatorial. O colaborador do DGITIS/SCTIE, integrante do NATS, iniciou a apresentação das contribuições dadas à consulta pública, contextualizando a demanda. Foram 281 contribuições, sendo 57 técnico-científicas e 224 de experiência e opinião. As argumentações positivas recebidas chamam atenção para a redução estatisticamente significativa de infecções e mortalidade, mais fácil implementação logística e falta de outras opções terapêuticas. Foi discutido um dos estudos observacionais enviados como contribuição, também apresentado pela empresa minutos antes, sobre a análise de subgrupo por número necessário para tratar (NNT) para prevenir hospitalização. Sobre as contribuições de experiência ou opinião, majoritariamente também foram destacadas argumentações com motivos de concordância para a incorporação da tecnologia, sob a justificativa de redução de internações. Dentre as contribuições que discordaram da incorporação da tecnologia, destacaram-se argumentos sobre o seu alto custo e evidência pouco consistente sobre a sua eficácia. Cerca de 71 participantes relataram suas experiências com diferentes tecnologias no tratamento da Covid-19, mas apenas um profissional da saúde relatou experiência com o anticorpo. As evidências apresentadas não alteram o corpo de evidências incluído no relatório de recomendação posto à consulta. Em seguida, uma técnica do DGITIS apresentou o monitoramento do horizonte tecnológico, detalhando a estratégia de busca para localização dos estudos, a qual identificou cinco tecnologias, sendo três anticorpos monoclonais, que têm como alvo a proteína Spike do SARS-CoV-2 e dois antivirais orais em fase 3 de desenvolvimento clínico,



que estão sob avaliação na Anvisa. Em discussão final entre os membros do Plenário, representante da SAES chamou a atenção para o aspecto de risco relativo na interpretação da evidência e sobre as variantes, acrescentou que não se pode buscar um nicho de pacientes a serem tratados porque não se sabe qual das variantes será mais prevalente nos próximos meses. O grupo elaborador tece considerações sobre o risco de morte (relacionada a comorbidades) e risco de não resposta à vacina (falha vacinal), condensado em dois grupos (imunossuprimidos e idosos acima de 80 anos), sobre os quais os cálculos de impacto foram feitos. A falha vacinal com duas doses foi apontada como possivelmente maior para esses grupos, pois 80% dos pacientes não desenvolvem anticorpos suficientes. Sobre o risco relativo e o risco absoluto, na evidência, identificou-se que o risco basal na população que não foi submetida à intervenção é muito menor que no mundo real, o que foi considerado para a análise. Sobre a identificação da falha vacinal no Brasil, Conass e Conasems concordaram que não há estudos suficientes para isso, isto porque o SIVEP tem um processo de atualização demorado de imputação de dados. O atraso na integração dos dados levaria pelo menos 4 meses. Em seguida, o representante da ANS questiona se seria possível incorporar a tecnologia e utilizá-la fora do ambiente hospitalar. Foi esclarecido pelo representante da Anvisa que o uso ambulatorial está previsto como possibilidade de uso do medicamento; já sobre a comercialização, questionamento também levantado pela ANS, informou-se que a empresa fabricante da tecnologia não tem doses disponíveis para venda privada, apenas para o governo, mas que não se sabe como se daria esta questão, em possível não recomendação de incorporação. A presidente da Comissão fez um resumo das considerações finais a respeito da pauta, relevando alguns aspectos da tecnologia, que foi definida como *cost-saving*, possibilidade de adoção de uso ambulatorial e ampla utilização em diferentes subpopulações (idosos com 75 anos ou mais, imunodeprimidos – submetidos à quimioterapia, transplantados e imunossuprimidos, entre outros). Enfim, os treze membros do Plenário declararam não ter conflitos de interesse com a matéria e fizeram-se os votos a favor da incorporação da tecnologia pelas siglas: ANS, SCTIE, SVS e CNS, ao passo em que as siglas a seguir votaram contra à incorporação do complexo de anticorpos monoclonais: Anvisa, Conass, Conasems, CFM, SESAI, SAES, SAPS, SGETS e Secretaria-Executiva.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes à 7ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada dia 07 de dezembro de 2021, deliberaram por maioria recomendar a não incorporação no SUS do anticorpo monoclonal casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, que apresentam alto risco para agravamento da doença. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 681/2021.



Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19

Solicitação: Elaboração.

Demandante: Ministro de Estado da Saúde.

Origem da demanda: Ministério da Saúde.

Apreciação inicial do PCDT/DDT: Os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública sem recomendação preliminar (favorável ou desfavorável).

Consulta Pública (CP) nº 90/2021, disponibilizada no período de 16 a 25 de novembro de 2021.

Apresentação das contribuições dadas à CP nº 90/2021 por: Feita por representante do Grupo Elaborador do Hospital Moinhos de Vento (HMV).

Ata: Foram recebidas 20.258 (vinte mil e duzentos e cinquenta e oito) contribuições, sendo 20.209 (vinte mil e duzentos e nove) de pessoa física e 49 (quarenta e nove) de pessoa jurídica. Em relação à avaliação geral das Diretrizes, cerca de 62% (sessenta e dois por cento) dos participantes avaliaram a proposta como muito ruim e 23% (vinte e três por cento) como muito boa. Foram recebidos contribuições e comentários sobre a metodologia de desenvolvimento das referidas Diretrizes, sobre os estudos incluídos, sobre a liberdade individual e autonomia médica e questionamentos relacionados ao conflito de interesses de membros do Grupo Elaborador. Por meio das contribuições dadas à Consulta Pública (CP), foi encaminhada a publicação final do estudo COMET-ICE e, após análise, verificou-se que não houve diferenças entre os resultados extraídos do *pre print* utilizado à elaboração das Diretrizes e a versão publicada do estudo. Contudo, a referência que consta no documento das Diretrizes foi atualizada para contemplar a publicação final do estudo. Também a partir das contribuições recebidas, foi incluído um *pre print* de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) sobre o uso da ivermectina. As análises, incluindo os resultados desse estudo, não sofreram modificações suficientes para alterar a recomendação elaborada pelo painel de especialistas e a descrição dos resultados da tecnologia ivermectina foi atualizada no presente documento. Sobre o estudo de Sivapalan et al. (2021), foi realizada uma análise de sensibilidade para verificar o efeito da inclusão ou exclusão do referido estudo nos resultados das meta-análises de hidroxicloroquina. Após as análises de sensibilidade, os resultados foram apresentados novamente para os painelistas, que deliberaram sobre a recomendação e julgaram que, mesmo com a retirada do estudo em questão e o ajuste dos dados, a síntese das evidências corroborava os achados discutidos anteriormente. Sendo assim, não foram realizadas alterações no texto das Diretrizes. Além disso, foi atualizado o texto referente à recomendação final da Conitec sobre os anticorpos



monoclonais. Após a apresentação, a representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) questionou: a) se as Diretrizes utilizadas versam sobre assistência ambulatorial; b) se consideram que as sociedades de emergência e angiologia possuem experiência na área ambulatorial; c) se a melhora radiológica poderia ser um desfecho importante para avaliar pacientes com Covid-19 leve a moderada; d) por que foi feita a avaliação de tecnologias isoladas, e não associadas; e) as definições criadas para graduar as recomendações, pois a recomendação condicional não é compreensível; f) quais foram os critérios de seleção das diretrizes incluídas; g) a publicação de Diretrizes Brasileiras que recomendam apenas não fazer nada, sem orientações de cuidado, tendo sido considerado apenas diretrizes selecionadas e ECR em sua elaboração. Representantes do Grupo Elaborador responderam que: a) a unidade de adaptação é apenas a recomendação, não a diretriz como um todo, sendo utilizadas recomendações apenas quando especificavam que se tratavam de pacientes em tratamento ambulatorial; b) representantes da sociedade de angiologia participaram, principalmente, na discussão sobre anticoagulantes, e os de emergência foram considerados, pois, muitas vezes, o serviço de emergência é a porta de entrada hospitalar e onde se determina se o paciente deve ser internado ou seguir para atenção primária; c) melhora radiológica não é um desfecho relevante para essa população-alvo, tendo sido utilizada em um contexto em que não havia muitas informações sobre a doença e desfechos clínicos; d) ECR que avaliavam associação de medicamentos do escopo das Diretrizes foram analisados, como a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, não sendo identificados outros ECR com associações; e) o Apêndice das Diretrizes apresenta detalhadamente o processo técnico e metodológico; para algumas tecnologias, como corticosteroides, não existem estudos para a população-alvo destas Diretrizes, não podendo ser realizada uma recomendação graduada, embora os riscos do uso sejam críticos; um dos fatores para realizar uma recomendação forte é a qualidade da evidência, sendo elaborada uma recomendação condicional quando havia grandes incertezas; f) foi considerado como diretriz o documento que continha recomendação sobre o uso de alguma tecnologia, mesmo que avaliasse apenas uma tecnologia; as diretrizes foram selecionadas a partir da plataforma e-Covid – RecMap, sendo aberto ao Grupo Elaborador sugerir novas diretrizes; g) uma recomendação é cabível quando há incertezas e variabilidade na prática, o que ocorre com os medicamentos do escopo das Diretrizes, pois têm sido utilizados, mesmo sendo *off-label*; não foram identificados estudos de mundo-real, observacionais, com robustez metodológica que pudessem ter sido incluídos na elaboração das Diretrizes; ainda, após dois anos de pandemia, os ECR apresentam um conjunto de evidências mais robusto e os estudos observacionais não agregariam mais elementos. Por fim, a representante da Secretaria



de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) complementou que dados de mundo-real não têm sido utilizados para avaliar eficácia de tecnologias nas análises da Conitec. O representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES/MS) pontuou que: a) na elaboração do Capítulo 1 das Diretrizes Hospitalares foram utilizados níveis de evidência diferentes daqueles exigidos na elaboração das Diretrizes para Tratamento Ambulatorial, a exemplo da recomendação da realização de prona e ventilação não invasiva, para as quais não se tem evidência muito clara sobre seus benefícios e riscos; b) a importância de se considerar a relevância epidemiológica frente à estatística, conforme os postulados de causalidade de Hill; c) as contribuições públicas demonstraram que os profissionais da saúde, em sua maioria, não se sentiram contemplados no Relatório, o que pode gerar insegurança na assistência. Por fim, o representante questionou a manutenção do estudo de Sivapalan et al. (2021), pois este avaliou pacientes em tratamento hospitalar e apontou a necessidade de descrever que o uso de hidroxicloroquina isolado é seguro. Representantes do Grupo Elaborador responderam que, para a maioria dos medicamentos avaliados, não parecem haver preocupações importantes com a ocorrência de reações adversas e esclareceram que não houve recomendação por ausência de eficácia. Também informaram que a recomendação levou em consideração a relevância epidemiológica e estatística, além da experiência de uso em outros cenários e que, na análise dos estudos que avaliaram a hidroxicloroquina citados, foi identificado que o uso desse medicamento estava associado ao aumento de eventos adversos ou à necessidade de monitoramento dos pacientes em uso da terapia. O Grupo Elaborador entendeu que o uso da tecnologia possui potencial risco, com ausência de benefício. O representante da SGTES sugeriu que fosse alterada a recomendação forte contra o uso da hidroxicloroquina para recomendação condicional, ficando a critério do profissional da saúde o uso. A representante da SCTIE pontuou que a prescrição individual do profissional da saúde foge à competência da Conitec. O representante do Grupo Elaborador explicou que existem riscos no uso da prona no paciente internado e, por isso, o Capítulo 1 também recomenda como o procedimento deve ser realizado por profissionais treinados. Em relação às Diretrizes para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, respondeu que não é possível manter uma recomendação em aberto, pois já existem estudos demonstrando que não existe eficácia no uso e acrescentou que a autonomia médica foi mantida. Em relação aos postulados de Hill, discorreu sobre as evidências encontradas para as tecnologias avaliadas conforme cada critério de causalidade. Por fim, pontuou que o Capítulo 1 das Diretrizes Hospitalares foi elaborado a partir de consenso de especialista e, apesar dessas limitações, foi considerado um documento importante no contexto de escassez de oxigênio e da necessidade



de promover seu uso racional. Após a discussão, o Plenário iniciou a votação. Votaram favoravelmente pela publicação destas Diretrizes: Agência Nacional de Saúde Suplementar(ANS); Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cujo representante ressaltou que vários estudos clínicos aprovados pela ANVISA para avaliar os medicamentos incluídos nas Diretrizes não tiveram seus resultados publicados e seus desfechos eram negativos; Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS); Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), cujo representante destacou que esta decisão está em consonância com a Política Nacional de Medicamentos, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica e a Política Nacional de Atenção Básica quanto à promoção do uso racional de medicamentos; Conselho Nacional de Saúde (CNS); SCTIE e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), cujo representante destacou que as Diretrizes foram elaboradas considerando as melhores evidências científicas disponíveis e que podem ser atualizadas diante do surgimento de novas evidências e parabenizou o Grupo Elaborador e a SCTIE pela elaboração do documento. Votaram desfavoravelmente: Conselho Federal de Medicina (CFM); Secretaria-Executiva (SE); Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI); Secretaria de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde (SGTES); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Em seu voto, o representante do CFM destacou que recebeu muitos questionamentos sobre o voto preliminar da instituição, e que, diante disso, o voto atual representa uma decisão do colegiado do CFM. Assim, relatou que o CFM não apoia e nem recomenda nenhum protocolo para o tratamento da Covid-19, pois considera que não existem evidências robustas que permitam recomendar tratamento medicamentoso da Covid-19 no momento, devendo ser respeitada a autonomia médica e do paciente. O representante da SE considerou que as Diretrizes afetam a autonomia médica e fazem recomendações sem base científica robusta. O representante da SGTES justificou o voto, acompanhando cerca de 80% de profissionais da saúde que foram desfavoráveis ao relatório. Já a representante da SAES destacou que foram mais de 20 mil contribuições públicas, em que mais de 60% discordaram das Diretrizes; que as Diretrizes nada recomendam; que não é função da Conitec dizer o que não fazer, menos ainda quando se adentra em prerrogativas que são da ANVISA e do CFM. Por fim, a representante da SAES sugeriu que, caso as Diretrizes fossem aprovadas, deveria ressaltar que o documento não é impositivo, apenas orientativo, e relatou desconforto com o foco do documento ser os medicamentos e não as pessoas.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 682/2021.