Relatório Final da COSAÚDE – Selpercatinibe para tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+) (UAT 147)

No dia 25 de março de 2025, na 38ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol e Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 150, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Selpercatinibe para tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+).*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da participação social para a proposta de atualização do Rol.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) mantém a posição anterior, endossa as posições da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT e é favorável a incorporação da tecnologia UAT 147;
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON - DPGE/RJ), Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS), Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Conselho Nacional de Saúde (CNS) são favoráveis à incorporação;
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) - Após avaliar as contribuições das consultas e audiência públicas, a UNIDAS confirma sua opinião contrária à incorporação do Selpercatinibe no tratamento de pacientes com CPNPC, localmente avançado ou metastático, RET+, em primeira linha;
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) mantém posicionamento desfavorável à incorporação;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) é favorável à UAT 147 para a incorporação do selpercatinibe no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) positivo para fusão RET, localmente avançado ou metastático, em primeira linha. Estudos clínicos, como o LIBRETTO-431, demonstraram que o selpercatinibe oferece taxas de resposta objetivas superiores às

terapias convencionais, com maior sobrevida livre de progressão (24 meses versus 11 meses no grupo controle) e melhora significativa na qualidade de vida, além de apresentar um perfil de toxicidade mais favorável, reduzindo internações e eventos adversos graves. Esses dados reforçam sua importância como uma opção terapêutica essencial para pacientes com resistência limitada a outros tratamentos padrão, proporcionando benefícios clínicos e melhor prognóstico;

- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) reitera e mantém sua posição anterior, endossando as posições da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), sendo favorável a incorporação da tecnologia UAT 147;
- O Conselho Federal de Farmácia mantém a recomendação de não incorporação do selpercatinibe para o tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+) - UAT 147;
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) não identificou nova evidência capaz de alterar a manifestação anterior e não recomenda, no momento, a incorporação do selpercatinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas na forma proposta. A evidência principal, ECR fase III (LIBRETTO-431), que avaliou o selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe, tem efeito incerto quando comparado ao controle (HR 0,96; [IC 95% 0,50-1,85] versus quimio + pemetrexede + pembrolizumabe e HR 1,42; 2 [IC95% 0,58-1,87] versus quimio+pemetrexede), com certeza moderada a muito baixa. Selpercatinibe também pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 1,48; [IC 95% 0,98-2,25]) com altos valores de razão de custo efetividade incremental e impacto orçamentário;
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde - Conass não recomenda a incorporação do selpercatinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com fusão RET+ em primeira linha. A recomendação baseia-se na incerteza dos benefícios clínicos, considerando que a sobrevida global não demonstrou benefício estatisticamente significativo em relação ao tratamento padrão (quimioterapia e imunoterapia). A certeza das evidências variou de moderada a muito baixa, com resultados incertos para taxa de resposta completa e qualidade de vida. Além disso, há risco aumentado de eventos adversos graves quando comparado ao tratamento padrão. Do ponto de vista econômico, a análise indica um custo elevado e impacto orçamentário significativo, estimado em R$ 62,7 milhões em cinco anos. O custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) é elevado, e a incorporação do medicamento em outros países foi condicionada a negociações de preço e critérios específicos de uso. Diante disso, não há evidências suficientes para recomendar a incorporação do selpercatinibe no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS no momento. Recomenda-se o acompanhamento de novos estudos randomizados e avaliação de estratégias de precificação que tornem a tecnologia mais viável economicamente;
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - mantemos nosso posicionamento desfavorável a incorporação neste momento, visto que não temos novas evidências científicas que possam modificar esse posicionamento, ainda mais que não temos possibilidade real de monitoramento e condicionamento para as incorporações;

- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação da UAT 147-Selpercatinibe, para o tratamento de câncer de pulmão de pequenas células, endossando os pareceres do Dr Tiago Heinen - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e Dr Gustavo Faibischew - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - mantemos recomendação desfavorável a incorporação com base nas evidências científicas apresentadas;
- A Unimed do Brasil concorda com o relatório da ANS e mantém o posicionamento inicial contrário à incorporação do selpercatinibe para o CPNPC RET+ no Rol da ANS. A incerteza das evidências disponíveis, o altíssimo custo do tratamento e a impossibilidade de incorporação condicionada a monitoramento de resultados justificam nosso posicionamento;

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 147

SELPERCATINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO FUSÃO RET POSITIVO (RET+)

PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 51/2025 E CONSULTA PÚBLICA Nº 150/2025

38ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/03/2025

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Nº UAT: 147**
- **Protocolo:** 2024.2.00023
- **Proponente**: ELI LILLY DO BRASIL LTDA
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Selpercatinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+)
- **Reunião Técnica (RT) preliminar da Cosaúde: 36ª** RT realizada em 23/01/2025
- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI nº 33910.002925/2025-48

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - MOTIVAÇÃO

- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do selpercatinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+) é baseada em um ECR fase III (LIBRETTO-431) avaliando selpercatinibe *versus* quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe; e em 2 EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321).
- Com base nos achados do ECR de fase III (LIBRETTO-431), o selpercatinibe tem efeito incerto na sobrevida global e na taxa de resposta completa (muito baixa certeza da evidência), pode aumentar o risco de eventos adversos graves e parece não haver diferença na incidência de qualquer eventos adversos em geral (baixa certeza da evidência). Ademais, provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (moderada certeza da evidência), podendo resultar em ganho de qualidade de vida ao reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares (baixa certeza da evidência).
- Contudo, tendo em vista que ainda existem incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito (evidências de baixa a moderada certeza), entende-se necessária a coleta de subsídios adicionais através da participação social ampliada para fins de análise conclusiva acerca da proposta de atualização do Rol em pauta.

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - MOTIVAÇÃO

- A análise de impacto orçamentário estimou um gasto no cenário de incorporação da tecnologia na ordem de R$ 62,7 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 12,5 milhões), para o atendimento a uma população média anual de 63 pacientes.
- Como na proposta não ficou claro se a indicação abrange todos os pacientes com CPNPC ou apenas aqueles com adenocarcinoma, foi calculado um cenário alternativo no qual são incluídos todos os pacientes com CPNPC, e não somente os com adenocarcinoma. Para este cenário a população alvo estimada é maior, média anual de 106 pacientes, e o impacto orçamentário estimou um gasto na ordem de R$ 104,5 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 20,9 milhões).

PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

❑ **Audiência Pública nº 51/2025**, realizada em 26/02/2025

Link: Audiência Pública nº 51 - Recomendação Preliminar de não Incorporação de Tecnologias

❑ **Consulta Pública nº 150/2025**, realizada entre 06/02/2025 a 25/02/2025

Link: ANS - Consulta Publica Gov Tela Inicial

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 51/2025

RESUMO DOS TEMAS ABORDADOS

- **Depoimentos de 02 (dois) pacientes abordaram, especialmente:**
  - Que o uso do medicamento promoveu uma regressão severa da doença, com redução substancial dos efeitos colaterais ocasionados pela quimioterapia (usada enquanto obtinham acesso à terapia alvo) e com melhoria significativa na qualidade de vida de ambos;
  - Os efeitos iniciais referidos pelos pacientes foram diarreia (superada após ajustes de doses) e edema de membro inferior (não confirmado se ainda em consequência da quimioterapia prévia ou se do uso do selpercatinibe);
  - Seguem em uso do medicamento, com doença controlada, sem efeitos adversos e sem impacto nas suas atividades diárias.
- **As experiências relatadas pelos pacientes foram destacadas pelos demais participantes, que manifestaram ainda, entre outros:**
  - A tecnologia foi incorporada em inúmeras agências internacionais, embora com condições de gerenciamento;
  - A inclusão de novas possibilidades terapêuticas é necessária tendo em vista a mudança no padrão da doença, que acomete cada vez mais jovens e não fumantes, por exemplo.

RESUMO DOS TEMAS ABORDADOS

- **Os representantes do Proponente argumentaram também que:**
  - O uso do selpercatinibe constitui a única estratégia de tratamento personalizado aprovado no Brasil para pacientes que possuem alteração RET no CPNPC, com eficácia superior ao tratamento padrão ouro;
  - O estudo LIBRETTO-431 demonstrou que o selpercatinibe tem potencial para dobrar a sobrevida livre de progressão (SLP) do paciente, apesar da imaturidade dos dados de sobrevida global (SG). A falta de uma análise estatística definitiva decorre ainda da possibilidade de *crossover* (pacientes em uso de quimioterapia, ao progredir, puderam receber o selpercatinibe);
  - O selpercatinibe mostrou-se eficaz no cenário de controle de metástases cerebrais com taxas de respostas alcançando 91%, com impacto na qualidade de vida (QV) do paciente e na sua reinserção social;
  - Houve ganhos clínicos retratados como melhoria dos sintomas pulmonares e da condição física dos pacientes;
  - Os eventos adversos (EA) foram gerenciáveis, com resolução através da interrupção ou redução de doses, demonstrando ser uma tecnologia segura e tolerável;
  - O medicamento foi incluído em *guidelines* internacionais (NCCN e ESMO) e nacionais (SBOC), além de ser recomendado pelas principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde;
  - Em relação à indicação de uso, a população abrangida seria apenas para pacientes com adenocarcinoma.

CONSULTA PÚBLICA Nº 150/2025

(período de 06 a 25/02/2025)

VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

- **Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:**

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	154	92,77
Discordo da incorporação	11	6,63
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,60
Total Geral	**166**	**100,00**

- *Após análise dos aportes, **uma contribuição classificada como "concordo/discordo** parcialmente da incorporação" **foi reclassificada para "discordo da incorporação"**, tendo em vista os argumentos apresentados na contribuição.*

- **Quantidade de contribuições por tipo de opinião, após a análise dos aportes:**

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	154	92,77
Discordo da incorporação	12	6,93
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	0	0,00
Total Geral	**166**	**100,00**

VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

- **Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:**

Perfil do Contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	51	30,72
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	33	19,88
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	16	9,64
Interessados no tema	14	8,43
Operadora	10	6,02
Conselho profissional	9	5,42
Paciente	9	5,42
Sociedade médica	4	2,41
Instituição de saúde	3	1,81
Prestador	2	1,20
Empresa/indústria	1	0,60
Entidade representativa de operadoras	1	0,60
Órgão de defesa do consumidor	1	0,6 0
Outro	12	7,23
Total Geral	**166**	**100,00**

RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

❖ Concordantes

- Necessidade não atendida de pacientes acometidos de doença com baixa prevalência
- Eventos adversos manejáveis
- Sobrevida livre de progressão maior quando comparada ao tratamento padrão
- Taxa de resposta objetiva mais alta e uma duração mediana de resposta mais longa
- Recomendado por agências internacionais de ATS e diretrizes clínicas internacionais e nacionais recentes
- Administração oral
- Outras terapias-alvo recentemente incorporadas também foram condicionadas a reduções importantes no preço pelas agências que as avaliaram

❖ Discordantes

- Análises incluindo pacientes diferentes entre os grupos no início do estudo
- Dados de sobrevida global e taxa de resposta objetiva imaturos além de carga elevada de eventos adversos graves
- Impacto orçamentário incremental muito elevado

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

1) *"**Alvo Específico e Maior Eficácia – O Selpercatinibe é um inibidor altamente seletivo da quinase RET, indicado para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com fusão no gene RET**. **Estudos clínicos demonstram taxas de resposta objetivas superiores a terapias convencionais, proporcionando melhores resultados para pacientes com essa mutação específica**. Opção Terapêutica para Pacientes sem Alternativas Eficazes – **Pacientes com fusão RET apresentam resistência limitada a outros tratamentos padrão,** como quimioterapia e imunoterapia**, tornando o Selpercatinibe uma alternativa essencial para essa população**. Redução de Efeitos Colaterais – **Comparado a tratamentos tradicionais, o Selpercatinibe apresenta perfil de toxicidade mais favorável**, reduzindo internações e eventos adversos graves, o que melhora a qualidade de vida dos pacientes. Maior Sobrevida Global e Livre de Progressão – **Ensaios clínicos (como o LIBRETTO-001) indicam que o medicamento aumenta significativamente a sobrevida e reduz a progressão do tumor, resultando em um prognóstico mais positivo**.(...)* - **Familiar, amigo ou cuidador de paciente**

2) *"(...) **O estudo LIBRETTO-431, publicado na prestigiada revista científica New England Journal of Medicine, comprovou que o selpercatinibe é superior à quimioterapia e imunoterapia em termos de eficácia e segurança. A Sobrevida Livre de Progressão (SLP)** para pacientes tratados com selpercatinibe **foi de 24 meses, em comparação com apenas 11 meses para o grupo controle. Isso representa mais do que o dobro do tempo sem progressão da doença. Até o final de 2023, 75% dos pacientes tratados com selpercatinibe estavam vivos. O estudo permitiu ainda a prática de "cross over", onde pacientes do grupo controle que apresentaram progressão da doença puderam migrar para o tratamento com selpercatinibe, resultando em respostas positivas em cerca de 60% dos casos**. Além disso, **pacientes tratados com selpercatinibe relataram uma melhora significativa na qualidade de vida**, com redução na deterioração dos sintomas pulmonares e da função física geral. **A segurança a longo prazo foi confirmada**, com eventos adversos controláveis, permitindo que os pacientes continuassem o tratamento de forma segura.(...)"* - **Profissional da saúde**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

3) "Parte 2/10

*A. **Ressalvas de agências internacionais de ATS sobre a incorporação de selpercatinibe**.*

Conforme trechos do Relatório Preliminar da COSAÚDE e do Relatório de Análise Crítica sobre a UAT 147, foi afirmado que as agências internacionais de ATS "CDA-AMC (Canadá), PBS (Austrália), NICE (Inglaterra), SMC (Escócia) recomendaram a incorporação do medicamento sob condições específicas", "a agência HAS (França) não recomendou a incorporação" (...)".

***Entretanto, o contexto trazido pelos pareceristas reflete um momento anterior do medicamento, que precede a publicação dos dados de selpercatinibe em seu estudo de fase III, o LIBRETTO-431,** publicado na New England Journal of Medicine em outubro de 2023. **Mesmo antes desta publicação, o selpercatinibe já havia recebido recomendações para incorporação** em seus respectivos países, **dada a importância que o medicamento possui** nesta linha de cuidado, **sendo a primeira terapia-alvo para CPNPC RET+. O selpercatinibe segue recomendado por diversas agências de ATS,** como o National Institute for Health and Care Excellence2 (NICE – Reino Unido), Scottish Medicines Consortium3 (SMC – Escócia), Canada's Drug Agency4 (CAD – Canadá), Haute Autorité de Santé5 (HAS – França), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee6 (PBAC – Austrália) e Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA - Alemanha)7.*

***Com exceção do CAD4, G-BA7, NICE2 e SMC3, que possuem recomendações anteriores à publicação do LIBRETTO-4311,** datando de maio de 2022, dezembro de 2022, julho de 2023 e novembro de 2023 **(sem os dados do fase III),** respectivamente, **agências de ATS como, HAS5 e PBAC6, já com recomendações de março e julho de 2024, respectivamente, não exibiram ressalvas em relação ao benefício de selpercatinibe, reforçando a robustez dos dados do estudo** (...)."* - **Empresa detentora do registro**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

4) *"Parte 6/10*

E. (…) ***Em resposta aos comentários dos pareceristas da ANS sobre limitações na avaliação do risco de viés dos estudos apresentados na submissão,*** *oferecemos os seguintes esclarecimentos técnicos fundamentados e informações:*

1. ***Inconsistência na aplicação das ferramentas de avaliação de risco de viés pelos pareceristas da ANS: os pareceristas da ANS utilizaram a ferramenta Risk of Bias (RoB) 1.0 da Cochrane Collaboration para reavaliar os estudos incluídos na proposta, apesar de reconhecer a adequação da aplicação do RoB 2.0 no Quadro 18 do relatório de avaliação crítica. Essa abordagem contraditória levanta questionamentos sobre a consistência e a fundamentação da avaliação realizada****38.*

2. Desatualização da ferramenta RoB 1.0 empregada pelos pareceristas da ANS: ***a ferramenta RoB 1.0 é considerada desatualizada e avalia o risco de viés de forma mais superficial****.* ***A Cochrane Collaboration recomenda a utilização do RoB 2.0,*** *que oferece uma avaliação mais detalhada e precisa do risco de viés em ensaios clínicos randomizados38. (...)*

3. Disponibilidade da ferramenta ROB-ME: ***contrariamente à alegação de que a ferramenta ROB-ME (Risk of Bias Due to Missing Evidence) estava indisponível, o capítulo 13 do manual da Cochrane Collaboration indica que essa ferramenta já está disponível****39. Além disso, a* ***publicação recente no BMJ em 2023 confirma a disponibilidade do ROB-ME40****, tornando infundada a justificativa dos pareceristas da ANS da indisponibilidade do instrumento RoB ME para a escolha do RoB 1.0 em vez do RoB 2.0.* ***Além disso, a ferramenta é destinada a avaliar estudos incluídos em uma metanálise****, não como uso individualizado em RCTs fora desta contexto39.*

4. ***Aplicação indevida do RoB 1.0 em estudos observacionais****:* ***os pareceristas aplicaram o RoB 1.0, destinado a ensaios clínicos randomizados, aos estudos LIBRETTO-001, que é um estudo observacional de braço único*** *(…).* - **Empresa detentora do registro**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **Contra a Incorporação:**

1. *"Avaliando as evidências disponíveis, observamos uma* ***imaturidade de dados e diversas incertezas do único estudo disponível, um ECR fase três****. Esse estudo revela que a medicação tem efeito incerto na sobrevida global e na taxa de resposta completa (muito baixa certeza da evidência), além de uma maior incidência de eventos adversos grau ≥3 no grupo selpercatinibe (70% vs. 57%), incluindo toxicidades hepáticas (elevação de ALT e AST), hipertensão e prolongamento de QTc.* ***O estudo apresenta ainda outros vieses****, como a modificação da randomização durante o estudo, sub-representação geográfica com mais de 50% dos pacientes da Ásia Oriental e problemas em relação ao comparador, uma vez que 20% dos pacientes designados a receberem pembrolizumabe eram PD-L1 negativos, ou seja, teriam uma resposta subótima ao tratamento." –* ***Operadora***

2. *"(...). Por fim,* ***o estudo permitiu o cross-over de pacientes, limitando a robustez dos resultados obtidos****.* ***A SLP mediana de selpercatinibe na população com intenção de tratar foi de 24,8 meses*** *(IC 95%: 16,6 a não alcançada)* ***e para o grupo controle foi de 11,2 meses*** *(IC 95%: 8,8 a 16,8),* ***com HR de 0,48*** *(IC 95%: 0,32 a 0,71).* ***Entretanto, os dados de sobrevida global apresentados no estudo são imaturos e não houve diferença entre os grupos selpercatinibe e controle até os 36 meses de análise****." –* ***Entidade representativa de operadora***

❖ Da análise das contribuições, cabe destacar:

- A escolha dos Pareceristas pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio "relato seletivo dos desfechos" na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato.
  - No entanto, embora já tenha sido publicada, a RoB-ME ainda não é amplamente utilizada. Dessa forma, o uso isolado da RoB 2.0 poderia resultar em uma avaliação incompleta do risco de viés.
  - Sobre o estudo LIBRETTO-001, este é um ensaio clínico fase II com registro no *clinicaltrials.com;* portanto, **não é um estudo observacional** (NCT03157128). Como não existem ferramentas específicas para estudos experimentais de braço único, optou-se por adaptar a RoB versão 1 uma vez que as limitações da falta de randomização e mascaramento deste tipo de estudo podem ser ressaltadas por esta ferramenta.

- Sobre questões metodológicas dos estudos, há aspectos do estudo LIBRETTO-431 que devem ser considerados na interpretação dos resultados.
  - A provisão de *crossover* permitiu que pacientes inicialmente designados ao grupo controle recebessem selpercatinibe após progressão da doença, confirmada por revisão central independente.
  - Embora essa estratégia seja eticamente justificável, seu impacto na análise de sobrevida global (SG) deve ser considerado, uma vez que ambos os grupos acabam se beneficiando da intervenção, dificultando a demonstração de uma diferença entre os grupos de tratamento e controle.
  - Como a mediana de SG ainda não foi alcançada, essa questão se torna relevante.

- Acerca da contribuição que aborda outras tecnologias previamente incorporadas por órgãos reguladores que possuíam benefícios substanciais de sobrevida livre de progressão, é importante realizar uma análise crítica para identificar aspectos metodológicos e evidências científicas relevantes para fundamentar adequadamente a tomada de decisão nos sistemas de saúde.

  - Desfechos substitutos, como SLP e outros marcadores indiretos, nem sempre refletem o impacto direto na saúde dos pacientes, sendo essencial interpretá-los com cautela para garantir que a incorporação de novas tecnologias traga benefícios clínicos significativos.

  - Por exemplo, um aumento na SLP não necessariamente se traduz em ganho real de SG ou em melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes.

- Quanto às agências internacionais, não foi identificada mudança nos relatórios das agências:
  - CDA-AMC, Canadá (reembolso mediante condições);
  - NICE, Inglaterra (reembolso com acesso gerenciado mediante condições);
  - PBS, Austrália (recomendação do uso do selpercatinibe para NSCLC RET+, localmente avançado ou metastático, independente da linha de terapia);
  - SMC, Escócia (reembolso, porém uso restrito provisoriamente).
- O HAS (França) publicou, em 2024, documento informando a aprovação do reembolso para uso do selpercatinibe como monoterapia no tratamento de adultos com NSCLC RET+ localmente avançado, não previamente tratados com inibidor de RET, tanto como tratamento de 1ª linha quanto em linhas subsequentes.
- Até o momento da elaboração do relatório de Consulta pública, a Conitec ainda não havia avaliado a tecnologia.

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

1. *"Impacto Econômico e Sustentabilidade – Apesar do custo inicial, a incorporação do Selpercatinibe pode reduzir custos de hospitalização e tratamentos paliativos, promovendo uma gestão mais eficiente dos recursos da saúde suplementar. A inclusão desse medicamento no rol da ANS garantiria acesso equitativo a um tratamento inovador, melhorando os desfechos clínicos e promovendo um sistema de saúde suplementar mais eficiente e humanizado." –* **Familiar, amigo ou cuidador de paciente**

2. *"Por fim, embora tenha sido levantada a questão do limiar de custo-efetividade, há exemplos recentes, entre 2023-2024, de outras tecnologias que foram incorporadas à ANS recentemente e que estavam acima do limiar de R$ 120,000/QALY, superando inclusive a razão de custo-efetividade apresentada neste pleito para selpercatinibe (R$ 486.135/QALY), como: [1] levomalato de cabozantinibe, para carcinoma diferenciado da tireóide avançado e refratário à radioiodoterapia (R$ 919.098/QALY)21; [2] darolutamida, para câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (R$ 366.497-708.750/QALY)22; [3] levantinibe+pembrolizumabe, para o câncer endometrial avançado com progressão da doença após terapia prévia à base de platina, em qualquer cenário, proficientes no reparo incompatibilidade de DNA (pMMR) sem indicação para cirurgia curativa ou radioterapia (R$ 554.116-645.541/QALY)23."* - **Empresa detentora do registro**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

3. *"Flexibilidade na Análise de Custo-Efetividade: Tecnologias inovadoras, como selpercatinibe, que atendem a necessidades críticas dos pacientes, e a critérios como benefício clínico relevante, boa tolerabilidade, evidências científicas robustas, ausência de barreiras de implementação e múltiplas recomendações por agências de ATS, podem ser incorporadas mesmo quando os resultados de custo-efetividade apresentados não estão alinhados com os limiares de outras agências internacionais, sobretudo quando a prevalência da condição é coerente com a definição de doença ultra-rara. Recentemente, a ANS inclusive já incorporou muitas outras tecnologias nesse mesmo contexto."* - **Empresa detentora do registro**

4. *"É importante enfatizar também que a população elegível ao selpercatinibe possui números semelhantes a uma condição ultra-rara, com até 66 pacientes estimados na Saúde Suplementar brasileira em 2028. Isso, ajustado pelo número de beneficiários a planos privados, projetado em 53.505.062 para o mesmo ano, teria incidência inferior a 0,12 pacientes a cada 100.000 beneficiários/habitantes, ou seja, inferior a um caso (0,24) a cada 50.000 habitantes, em linha com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 563, de 10 de novembro de 2017 para condições ultra-raras[14]. Além disso, em linha com o documento publicado pelo Ministério da Saúde ao final de 2022, que dá direcionamentos sobre os limiares de custo-efetividade, é importante trazer luz ao fato de que o resultado econômico é apenas um dos fatores a serem considerados em uma incorporação, não devendo ser tomado de forma isolada[15]."*- **Empresa detentora do registro**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

CONTRA A INCORPORAÇÃO

1. *"Em relação a análise econômica, a incorporação do selpercatinibe implica em custos incrementais de pelo menos 36 milhões em 5 anos. Mesmo com todas as incertezas imputadas nos modelos econômicos, com uso de dados de uma MAIC não publicada e dados de efetividade de estudo no qual os participantes não faziam uso do selpercatinibe, ainda assim a tecnologia não foi considerada custo efetiva em nenhuma agência internacional, e o preço proposto para incorporação é 4 a 15 vezes maior comparado com países de PIB per capta 5 vezes maior. Assim o impacto orçamentário incremental de uma eventual incorporação será muito elevado sem garantias de benefícios clínicos proporcionais."* – **Operadora**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

CONTRA A INCORPORAÇÃO

2. *"Na avaliação econômica, os dados do estudo LIBRETTO-431 foram utilizados para embasar a análise de custo-utilidade conduzida. Entretanto, somente os desfechos de SLP, taxa de resposta objetiva e atividade antitumoral para metástases tumorais foram utilizados. O desfecho de SG não foi utilizado pelo proponente devido a sua imaturidade. Com isso, foi apresentado pelo proponente uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) não publicada na literatura que utilizou dados do estudo LIBRETTO-001 (estudo de fase I/II) e de um estudo de pembrolizumabe (KEYNOTE-189). A comparação indireta não realizou ajustes para o marcador PD-L1, o que enfraquece metodologicamente o estudo, visto que PD-L1 é um fator prognóstico negativo para CPNPC e RET+ é, possivelmente, um fator prognóstico positivo, segundo a diretriz da National Comprehensive Cancer Network's (NCCN). Ainda, dada a ausência de dados de qualidade de vida no estudo pivotal da tecnologia, o proponente utilizou dados de utilidade provenientes de estudos com pacientes o perfil da doença, porém que não estão em uso de selpercatinibe. Os fatos apresentados trazem incertezas para o resultado da análise econômica. A RCUI calculada pelo proponente para selpercatinibe foi de R$ 486.135,09/QALY na comparação versus pemetrexede + carboplatina + pembrolizumabe. Quanto ao impacto orçamentário (IO) apresentado pelo proponente, o market share de apresentado pelo proponente foi de 30% a 70%, estando subestimada por selpercatinibe ser a primeira terapia alvo para pacientes RET+. Com isso, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi de R$ 36.864.686,75. No recálculo realizado pelos pareceristas da ANS, o impacto orçamentário incremental no mesmo período foi de R$ 62.698.299,51."* **– Entidade representativa de operadora**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

- A análise de custo-utilidade realizada pelo proponente indicou que o tratamento com selpercatinibe gerou um custo total de R$ 2.110.533,73 ao longo de um período de 25 anos. Em comparação, a imunoterapia combinada com quimioterapia apresentou um custo total mais baixo, de R$ 1.080.817,23. No que diz respeito aos resultados clínicos, o selpercatinibe proporcionou um ganho incremental de 2,12 QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade), quando comparado às terapias padrão, o que resultou em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 486.135,09 por QALY ganho.

- A reanálise do impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do selpercatinibe, revelou um impacto adicional estimado de R$ 62.698.299,51 em comparação com o cenário atual ao longo de um horizonte temporal de 5 anos (R$ 12.539.659,90 em média por ano). Este impacto foi calculado com base em uma população elegível média de 63 pacientes por ano.

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

- Em resposta às críticas apresentadas sobre a não incorporação do selpercatinibe ao Rol esclarecemos que embora existam precedentes de incorporação de tecnologias com razões de custo-efetividade relativamente elevadas e populações reduzidas, cada decisão é tomada com base em uma avaliação individualizada que considera não apenas esse parâmetro, mas também inclui benefício clínico, segurança, qualidade da evidência, impacto orçamentário e a viabilidade de financiamento do sistema.

- A decisão também considerou a robustez das evidências clínicas disponíveis. A principal fonte de dados para a análise de custo-utilidade do selpercatinibe foi uma MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison), cuja metodologia apresenta limitações como qualidade dos dados e a precisão dos ajustes realizados. Essa escolha levanta questionamentos, pois o estudo LIBRETTO-431, que embasou a análise de eficácia no relatório, já apresentava uma comparação direta, embora não fosse baseado em um regime à base de platina (pemetrexede + carboplatina ± pembrolizumabe), e tivesse como desfecho primário a sobrevida livre de progressão. Não ficou clara a justificativa do proponente para a inclusão de um estudo que não foi mencionado na análise de eficácia como base para a análise econômica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas.

Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Consultas Públicas encerradas:

https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

ans.reguladora @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

38ª Reunião Técnica da COSAÚDE		25/03/2025
Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI NATS FMRP USP
8	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	C6FEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS

16	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
19	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
20	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
21	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
22	FABIANA SANTIAGO	ELI LILLY
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
24	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
25	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
26	GUSTAVO FAIBISCHEW PRADO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
27	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
28	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS - CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE
31	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
33	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PESSOAS COM DOENÇAS GRAVES, RARAS E DEFICIENCIAS
34	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH

36	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PEDRO MAZILIO CORTEZ TOLEDO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
39	ROGÉRIO HOEFLER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
40	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
41	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
42	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES
43	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
44	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
46	TIAGO ELIAS HEINEN	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
47	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
48	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).