Dados da UAT

Nº da UAT: 147

Tecnologia em saúde: 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+), em primeira linha.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna que se origina nos tecidos pulmonares, geralmente nas células que revestem as vias aéreas. Os sintomas podem incluir tosse persistente, dor torácica, falta de ar, perda de peso inexplicável e, em estágios avançados, hemoptise (expectoração de sangue). O diagnóstico é geralmente confirmado através de exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), e biópsia do tecido pulmonar.
As neoplasias pulmonares podem ser classificadas como câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e de não pequenas células (CPNPC), sendo este último a forma mais comum, representando cerca de 85% dos casos diagnosticados. Em relação aos tipos histológicos, os mais frequentes são carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma neuroendócrino e carcinoma de grandes células, sendo o adenocarcinoma o subtipo predominante entre os CPNPC (em séries internacionais, esse tipo corresponde a 50,6% dos casos de CPNPC ou a 45,3% dos casos de câncer de pulmão em geral. No Brasil, 59,1% dos casos de CPNPC diagnosticados na Saúde Suplementar são adenocarcinomas. Em termos de estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de câncer de pulmão que são diagnosticados em estágios avançados (III e IV).
O CPNPC pode apresentar diferentes alterações genéticas que resultam na desregulação, superexpressão e ativação de proto-oncogenes e na desativação de genes supressores de tumor, sendo que mutações ou rearranjos de genes das vias EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, HER2, KRAS e RET têm sido amplamente relatadas no desenvolvimento deste tipo de câncer.
O gene “rearranjado durante a transfecção” (RET) humano está localizado na posição 10q11.2 do cromossomo 10 e é composto por 21 éxons que abrangem uma região de 55.000 pares de bases. Ele codifica uma proteína transmembrana de passagem única, chamada RET, que pertence à família dos receptores de tirosina-quinase (RTK). O gene RET possui propriedades proto-oncogênicas. Quando o RET sofre mutações, fusões ou superexpressão, sua sinalização se torna anormal, desregulando a ativação de várias vias celulares, como MAPK, PI3K e JAK-STAT. Isso resulta no crescimento descontrolado das células, maior sobrevivência e disseminação dos tumores, levando a um prognóstico desfavorável em diversos tipos de câncer.
A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada são os primeiros exames realizados para avaliar uma possível suspeita de câncer pulmonar. Após a confirmação histopatológica da doença, realiza-se o estadiamento, que descreve aspectos do câncer, como a extensão da doença, prognóstico e elegibilidade cirúrgica.
Em termos da investigação de alterações gênicas relacionadas ao CPNPC, o sequenciamento de nova geração (NGS), hibridização por fluorescência in situ (FISH) e reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) são técnicas amplamente utilizadas. Marcadores moleculares específicos são indicadores preditivos da resposta a tratamentos direcionados para esses alvos específicos em pacientes com CPNPC, desempenhando um papel crucial na personalização terapêutica.
A NCCN recomenda testar pacientes com CPNPC para uma variedade de biomarcadores moleculares e imunológicos, incluindo rearranjos ALK, mutações EGFR, expressão de PD-L1, rearranjos do gene RET, entre outros, para determinar elegibilidade adequada de terapias-alvo, a fim de garantir que os pacientes recebam a terapia mais adequada e direcionada às características moleculares de seus tumores.
As Diretrizes de Tratamentos Oncológicos para o CPNPC, publicadas em 2024, pela SBOC, recomendam a quimioterapia à base de platina associada ou não a um segundo agente antineoplásico e imunoterapia, para o tratamento do CPNPC sem mutação dirigida. Para os casos em que há uma mutação dirigida conhecida, as diretrizes da SBOC recomendam o tratamento com inibidores de tirosina quinase, em primeira linha, voltados para diferentes mutações, de acordo com o diagnóstico do paciente.

Tecnologia em saúde:

Selpercatinibe é um medicamento utilizado no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+). Trata-se de um medicamento sintético, antineoplásico, inibidor potente e altamente seletivo do receptor tirosina quinase rearranjado durante a transfecção (RET).

De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, o paciente não precisa de requisitos obrigatórios para a introdução do medicamento. Sua posologia é via oral e as reações adversas mais comuns foram pneumonia (6,57%), hemorragia (3,23%) e dispneia (3,11%).

Tecnologia alternativa:

O tratamento padrão para o CPNPC sem mutações específicas é a quimioterapia combinada com ou sem outros medicamentos e imunoterapia.
A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda a quimioterapia à base de platina associada ou não a um segundo agente antineoplásico e imunoterapia para o tratamento do CPNPC sem mutação dirigida. Para os casos em que há uma mutação dirigida conhecida, a SBOC recomenda o tratamento com inibidores de tirosina quinase, em primeira linha, voltados para diferentes mutações, de acordo com o diagnóstico do paciente. Usualmente, utiliza-se uma quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe. Até o momento, inexiste terapia com inibidor do RET contemplado no Rol para pacientes com NSCLC RET+.
No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) está previsto na DUT 64 (RN nº 465/2021), que prevê a cobertura de inibidores de tirosina quinase voltados para mutações como ALK, EGFR e éxons 19 e 21.

Síntese das evidências científicas:

Segundo o RAC, o PROPONENTE incluiu 4 publicações referentes a 2 estudos do LIBRETTO-001 (NCT03157128), estudo clínico aberto de fase I/II, e a dois estudos do LIBRETTO-431 (NCT04194944), estudo clínico randomizado aberto, de fase III, multicêntrico. Os PARECERISTAS também incluíram os estudos LIBRETTO-431 (20 publicações), LIBRETTO-001 (34 publicações) e, adicionalmente, o estudo LIBRETTO-231 (06 publicações). Assim, destaca-se que os mesmos estudos foram alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições.
O principal estudo identificado consiste no LIBRETTO-431, que é um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, que buscou comparar selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe (braço controle) no cenário de pacientes com CPNPC irressecável ou metastático com fusão do gene RET. Os resultados foram apresentados pelos Pareceristas considerando ambas as populações trazidas no ECR, incluindo o total de participantes randomizados (N=159 no grupo selpercatinibe e 102 no grupo controle) e os randomizados que fizeram uso de pembrolizumabe (N=129 grupo selpercatinibe e 83 no grupo controle). O PROPONENTE apresentou no dossiê os resultados do grupo 'Intenção de Tratar' com pembrolizumabe (n = 212).
No estudo fase III LIBRETTO-431, para a população tratada com pembrolizumabe, a SLP foi de 24,8 meses (IC 95%, 16,9 até não estimável-NI) no grupo selpercatinibe e 11,2 meses (IC 95%, 8,8 a 16,8) no grupo controle (HR 0,46, IC 95% 0,31 a 0,70); na população total foi de 24,8 meses (IC 95%, 17,3 até não estimável-NI) no grupo selpercatinibe e 11,2 meses (IC 95%, 8,8 a 16,8) no grupo controle (HR 0,48, IC 95% 0,33 a 0,70) (moderada certeza da evidência).
A taxa de resposta completa teve frequência semelhante entre os grupos (7% nos pacientes no grupo selpercatinibe versus 6% no grupo tratado com pembrolizumabe e 8% no grupo selpercatinibe versus 5% no grupo da população total) (certeza da evidência muito baixa). Assim, a adição de pembrolizumabe à quimioterapia com platina/pemetrexede não resultou em aumento numérico importante nos desfechos de eficácia quando comparada à quimioterapia com platina/pemetrexede.
Os dados de SG são imaturos, segundo os próprios autores do ECR (certeza da evidência muito baixa).
Em relação aos desfechos de segurança, a incidência de eventos adversos = grau 3 foram de 70% (111/158) no grupo selpercatinibe e de 57% (56/98) no controle e quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos (baixa certeza da evidência).

Síntese das informações econômicas:

Em relação à avaliação econômica o proponente apresentou uma análise de custo-utilidade comparando o selpercatinnibe com imunoterapia combinada à quimioterapia, composta por pembrolizumabe, pemetrexede e carboplatina.
O resultado do estudo foi uma razão de custo-utilidade incremental de R$ 486.135 por QALY ganho.
Há limitações devido à ausência de dados de utilidade no cenário nacional e os dados de efetividade foram

extrapolados por meio da realização de uma MAIC quando o estudo LIBRETTO-431, que foi o estudo que embasou a análise da eficácia, já apresentava uma comparação direta.
A MAIC não foi apresentada na análise clínica do proponente, sem uma justificativa para incluir um estudo, não mencionado na análise da eficácia, como base pra a análise econômica. Por fim, a MAIC utilizada não foi publicada em periódico científico e não é possível reproduzi-la sem os dados individuais dos participantes.
Uma particularidade em relação à esta MAIC, é que ao longo do processo de análise da tecnologia, não identificamos no material do proponente os estudos relacionados à MAIC. Então a ANS entrou em contato com o proponente que forneceu os estudos que já foram devidamente enviados aos membros da COSAUDE.

Em relação à Análise de Impacto Orçamentário os pareceristas avaliaram o estudo enviado pelo proponente e refizeram o cálculo modificando alguns parâmetros:
A População-alvo foi calculada pelo método epidemiológico, estimando 63 pacientes em média por ano.
Os comparadores foram pembrolizumabe + pemetrexede + platina, e platinas.
O cenário de difusão do selpercatinibe foi de 25% no primeiro ano até 65% no quinto ano. Portanto, aplicando o market share à população alvo calculada chegamos uma estimativa de média anual de 29 pacientes que seriam tratados com selpercatinibe, em caso de incorporação.
O resultado da AIO estimou um impacto orçamentário incremental de R$ 62,7 milhões em cinco anos, o que dá uma média anual de aproximadamente R$ 12,5 milhões.
Algumas considerações sobre a Análise de Impacto Orçamentário:
O proponente não especifica claramente se a proposta abrange todos os pacientes com cancer de pulmao não pequenas celulas ou apenas aqueles com adenocarcinoma.
Por esse motivo, os pareceristas realizaram uma análise de sensibilidade considerando as proporções gerais de câncer de pulmão não pequenas células descritas na literatura, sem ajustá-las especificamente para o subgrupo de pacientes com adenocarcinoma.
O cenário de sensibilidade considerando pacientes com qualquer tipo de Cancer de pulmão não pequenas células e não apenas adenocarcinomas, estimou uma população alvo de 106 pacientes em média por ano. Os demais parâmetros foram mantidos.
O resultado deste cenário estimou um impacto orçamentário incremental de R$ 104,5 milhões em cinco anos, o que dá uma média anual de aproximadamente R$ 21 milhões.

Capacidade instalada:

Constituída. Não requer reorganização da capacidade instalada.

Análise técnica:

As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-431) avaliando selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe; e 2 EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321).
LIBRETTO-431 possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados desse ECR indicaram que o selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina associada ou não ao pembrolizumabe:
- Tem efeito incerto na SG quando comparado ao controle (HR 0,96; IC 95% 0,50 para 1,85 versus quimio+pemetrexede+pembroluzumabe e HR 1,42, IC95% 0,58 para 1,87 versus quimio+pemetrexede) e na taxa de resposta completa (RR 1,15, IC95% 0,40 para 3,33 e RR 1,53, IC95% 0,56 para 4,24) - MUITO BAIXA certeza da evidência.
- Provavelmente aumenta a SLP (HR 0,46; IC95% 0,31 para 0,70 e HR 0,48, IC95% 0,33 para 0,70; MODERADA certeza da evidência);
- Pode aumentar o risco de EA graves (RR 1,48, IC 95% 0,98 para 2,25), podendo reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares (HR 0,34, IC95% 0,20 para 0,55 e HR 0,34, IC95% 0,22 para 0,53); parecendo não haver diferença na incidência de qualquer EA quando comparado ao controle (RR 1,01, IC 95% 0,98 para 1,03) - BAIXA certeza da evidência.
O impacto orçamentário incremental foi revisado a partir de contribuições durante o processo de participação social, tendo sido esclarecido que a indicação abrangeria apenas pacientes com adenocarcinoma. Assim, para uma população elegível estimada em 63 pessoas (média anual), o impacto orçamentário incremental estimou 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).

Proposta técnica:

Não recomendar a incorporação do medicamento selpercatinibe para tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático fusão RET+.

Considerações finais:

CDA-AMC (Canadá): Recomendou o reembolso para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC RET+, em 1ª linha ou após terapia sistêmica, se certas condições forem atendidas, dentre essas, mediante redução de preço e acesso ao teste genético.
NICE (Inglaterra): Recomendou o reembolso com acesso gerenciado para o tratamento de CPNPC RET+ se: Paciente não tratado previamente; empresa fornece medicamento de acordo com arranjos comerciais, incluindo coleta de dados e nova submissão até 2027.
SMS (Escócia): Recomendou o reembolso como monoterapia para o tratamento de NSCLC RET+, não previamente tratados com um inibidor do RET. Foi aceito para uso restrito no NHS Scotland provisoriamente, sujeito à avaliação contínua e reavaliação futura.
PBS (Austrália): PBAC recomendou para o tratamento de NSCLC RET+, localmente avançado ou metastático, independente da linha de terapia.
CONITEC (Brasil): Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Consulta pública	150	06/02/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/150
Audiência pública	51ª	26/02/25	https://www.youtube.com/watch?v=E-SYpzG0r1c
Reunião técnica	38ª	25/03/25	https://www.youtube.com/watch?v=6ugy4L5vslY
Reunião técnica	36ª	23/01/25	https://www.youtube.com/watch?v=g6G2nkmhKQ8

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o medicamento selpercatinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+), para planos com segmentação ambulatorial e hospitalar, com ou sem obstetrícia.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

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 ensaio clínico randomizado 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.

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).

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

Observações:

Deliberação da Diretoria Colegiada na 2ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada realizada em 03 de fevereiro de 2025, que acatou a Nota Técnica nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO.

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não incorporar o medicamento selpercatinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+), para planos com segmentação ambulatorial e hospitalar, com ou sem obstetrícia.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Motivação:
A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de selpercatinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+) é baseada em três estudos: um ECR fase III (LIBRETTO-431) e dois EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321). Com base nos achados do ECR de fase III (LIBRETTO-431), que avalia selpercatinibe comparado à quimioterapia à base de platina associada ou não a pembrolizumabe, 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 quaisquer eventos adversos em geral (baixa certeza da evidência). Assim, em que pese o provável aumento na sobrevida livre de progressão (moderada certeza da evidência), com possível redução no risco de agravamento dos sintomas pulmonares (baixa certeza da evidência), subsistem limitações metodológicas que fragilizam as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.

O impacto orçamentário incremental foi revisado a partir de contribuições durante o processo de participação social, tendo sido esclarecido que a indicação abrangeria apenas pacientes com adenocarcinoma. Assim, para uma população elegível estimada em 63 pessoas (média anual), o impacto orçamentário incremental estimou 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).

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 13/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	4ª Reunião Extraordinária 2025	04/04/25 00:00	3391.0.002925202548	32026948
Nota Técnica nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	2ª Reunião Extraordinária 2025	03/02/25 00:00	3391.0.002925202548	31712106