Dados da UAT

Nº da UAT: 159

Tecnologia em saúde: SELPERCATINIBE

Indicação de uso: Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático, com mutação do gene RET.

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 medular de tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino originário das céls. C da tireoide, as quais não concentram iodo, tornando esta neoplasia insensível ao iodo radioativo. Possui curso clínico heterogêneo, podendo variar desde indolente até rapidamente progressivo.
O gene “rearranjado durante a transfecção” (RET) humano 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. Isso resulta no crescimento descontrolado das células, maior sobrevivência e disseminação dos tumores, levando a um prognóstico desfavorável em diversos tipos de câncer.
A modulação farmacológica de RET tem se mostrado eficaz no tratamento e manejo de diversos tipos de câncer. Inicialmente, foram investigados inibidores multiquinase inespecíficos, como o cabozantinibe e o vandetanibe, com alguma atividade sobre o RET para malignidades associadas a esse receptor. Atualmente, a pesquisa terapêutica foca na investigação de inibidores específicos para RET, como o selpercatinibe, que atua sobre as diferentes formas de alterações gênicas de RET, tais como fusão e mutação.
Globalmente, houve cerca de 590 mil casos novos de CT em 2020 (3% de todos os casos de ca estimados). Já no Brasil, o CT ocupa a 7ª posição entre os tipos de ca mais frequentes, de acordo com o relatório publicado pelo INCA, em 2023. Ainda de acordo com o INCA, o número estimado de casos novos de CT para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 16.660 casos (risco estimado de 7,68 por 100 mil hab, sendo 2.500 em homens e 14.160 em mulheres). Dentre todos os tipos de CT no Brasil, 2% correspondem ao CMT, sendo 56% deles diagnosticados em estágios avançados (III e IV). Além disso, cerca de 70% dos pacientes com CMT apresentam mutações no gene RET.
O diagnóstico das neoplasias de tireoide geralmente se origina da avaliação de um nódulo identificado na glândula. Os nódulos de tireoide são comuns na população, com malignidade presente em cerca de 10% dos casos em adultos e 26% em crianças. A ultrassonografia é o principal exame para detectar e caracterizar esses nódulos, devendo ser realizada em todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de doença nodular tireoidiana. Além da ultrassonografia, um exame físico detalhado com palpação da região cervical é essencial. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por ultrassonografia, é um método sensível para diferenciar lesões benignas de malignas, ajudando a identificar pacientes que necessitam de cirurgia. Com relação aos casos de CMT suspeito ou confirmado, métodos adicionais podem aprimorar ainda mais o diagnóstico: dosagem plasmática ou no lavado da agulha da punção aspirativa do nódulo de calcitonina produzidos pelas céls C neoplásicas; TC de pescoço, tórax e abdome, caso exista envolvimento de linfonodos no pescoço ou calcitonina acima de 500 pg/ml no sangue e investigação de feocromocitoma e de hiperparatireoidismo, condições associadas aos pacientes com NEM2A.
As principais diretrizes para a testagem molecular de mutações RET em casos de CMT destacam a importância de identificar essas mutações para orientar o diagnóstico, prognóstico e tratamento, além de aconselhamento genético e rastreio de doenças associadas nos casos hereditários. Mutações no gene RET podem determinar o uso de terapias alvo, como o Selpercatinibe.
O diagnóstico molecular das alterações RET para o CMT já está contemplado no rol da ANS, nos termos da DUT 110 “Análise molecular de DNA; (...)”, especificamente no item 110.24 “Neoplasia endócrina múltipla tipo 2ª - MEN2A”. Essa cobertura vale para pacientes com diagnóstico de CMT independentemente do histórico familiar.

Em resumo, recomenda-se a investigação de mutação do gene RET para todos os pacientes diagnosticados com CMT.

Tecnologia em saúde:

Selpercatinibe é um medicamento utilizado no tratamento de CMT RET+ a/m. 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, contudo, todas as indicações previstas incluem a identificação do gene RET: CPNPC avançado com fusão no gene RET; CT avançado com fusão no gene RET; CMT avançado com mutação no gene RET, e Tumores sólidos metastáticos com fusão no gene RET.
Sua posologia é via oral e as reações adversas mais comuns foram pneumonia (6,57%), hemorragia (3,23%) e dispneia (3,11%).

Tecnologia alternativa:

No contexto da Saúde Suplementar, os esquemas quimioterápicos com cobertura no rol da ANS são: (1) dacarbazina; (2) dacarbazina + fluorouracil; (3) ciclofosfamida + vincristina + dacarbazina; (4) fluorouracil + epirrubicina + dacarbazina ou (5) doxorubicina.
O selpercatinibe surge como uma opção de terapia-alvo nos casos em que há a presença de mutação com rearranjo durante a transfecção (RET). Esse medicamento sintético e antineoplásico atua como inibidor seletivo do receptor tirosina quinase com mutação em RET.

Síntese das evidências científicas:

As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-531) avaliando selpercatinibe versus cabozantinibe ou vandetanibe, além de dois estudos de braço único (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321), que foram incluídos devido à escassez de estudos sobre o assunto e considerando que o ECR incluído não apresenta um comparador disponível da ANS. O ECR possui evidências de certeza moderada a muito baixa, e os seus resultados (por desfecho relevante) indicaram, quanto à comparação do selpercatinibe versus cabozantinibe/vandetanibe:
- uma estimativa pontual para o desfecho Sobrevida Global (SG) de redução de 37% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 5% a 85% (HR = 0,37 [IC 95%: 0,15 – 0,95]). Com tempo de seguimento de 18 meses, a SG no grupo selpercatinibe foi de 95,5% e de 92,8% no grupo controle (certeza da evidência moderada);
- uma estimativa pontual para o desfecho Sobrevida livre de progressão (SLP) de redução de 72% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 52% a 84% (HR = 0,28 [IC95% 0,16 para 0,48]). Importante destacar que o estudo não atingiu a mediana de SLP no grupo intervenção (certeza da evidência moderada);
- em relação ao desfecho Qualidade de vida (QV), uma proporção menor de tempo em tratamento com EA incômodos (8% vs. 24%, p=0,0001) e menor tempo de tratamento com comprometimento nas funções físicas (36% vs. 52%), sociais (2% vs. 11%), cognitivas (4% vs. 8%), emocionais (6% vs. 11%) e de desempenho social (2% vs. 8%), todos p<0,01 (QLQ-C30) nos pacientes com selpercatinibe (certeza da evidência baixa);
- uma taxa de resposta completa de 11,9% nos pacientes no grupo selpercatinibe versus 4,1% no grupo controle; o que representa que selpercatinibe pode aumentar a taxa de resposta completa em quase 3 vezes (RR 2.91 [IC 95% 1.03 para 8.20]) (certeza da evidência baixa);
- uma estimativa pontual de redução de 19% no risco de eventos adversos graves (EAG), com intervalo de confiança compatível com redução de 47% a um aumento de 24% (RR = 0,81 [IC 95% 0,53 para 1,24]) (certeza da evidência muito baixa). Quatro dos dez óbitos ocorridos durante o tratamento ou dentro de 30 dias após a sua descontinuação foram considerados relacionados com a doença, com 2 em cada grupo (representando 2,1% dos doentes no controle e 1% selpercatinibe);
- uma incidência de quaisquer eventos adversos semelhante entre os grupos (96,4% versus 99%); RR 0.97 (IC95% 0.94 para 1.00) (certeza da evidência baixa). Logo, parece não haver diferença na incidência de quaisquer EA entre os grupos, com intervalo de confiança preciso, compatível com redução de 6% a um efeito nulo.

Síntese das informações econômicas:

Em relação à avaliação econômica, o proponente apresentou um estudo de custo utilidade comparando o selpercatinibe com a quimioterapia citotóxica. O resultado foi de uma razão de custo-utilidade incremental de R$

804.842 por QALY ganho.
Segundo o proponente, não há estudos que comparem diretamente o selpercatinibe com placebo ou cuidados paliativos. Portanto para estimar a Sobrevida livre de progressão e a Sobrevida global, foi realizada uma comparação indireta baseada nos dados do estudo EXAM, que avaliou cabozantinibe versus placebo/cuidados paliativos.
Na razão de custo utilidade incremental calculada não foi incluído o custo com teste genético pra mutação RET, pois o proponente alegou a disponibilização atual do teste sem custo por um consórcio de farmacêuticas. No entanto, essa disponibilização é temporária e não garante sua gratuidade no longo prazo, o que compromete a validade dessa premissa no modelo.
A testagem genética para mutações RET provavelmente não é realizada de forma sistemática no cenário atual, pois não há, até o momento, terapias-alvo disponíveis pra pacientes com essa mutação. Em um cenário de incorporação do selpercatinibe, é esperado um aumento na demanda por esse teste, gerando um custo adicional que não existe no cenário comparador.
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, chegando a 31 pacientes em média por ano.
O comparador foi a Quimioterapia citotóxica. A escolha do comparador se deu pelo fato do vandetanibe, não estar incluído atualmente no rol da ANS, apesar de ter indicação em bula para a condição analisada. Já o cabozantinibe encontra-se incorporado ao Rol da ANS pra outras indicações e não possui indicação em bula no Brasil para o tratamento do carcinoma medular da tireoide.
Foram construídos 2 cenários, um com e um sem o custo do teste genético, considerando difusão de 60% a 80% nos 5 anos de análise. Portanto, ao aplicarmos os percentuais de difusão à população alvo estima-se 22 pacientes em média por ano sendo tratados com selpercatinibe em caso de incorporação.
O resultado da AIO estimou um impacto orçamentário incremental de R$ 116,1 milhões em 5 anos, o que dá uma média anual de R$ 23,2 milhões para o cenário que não inclui o custo do teste. Para o cenário que considera o custo do teste o impacto foi um pouco mais elevado, estimado em R$ 116,3 milhões em 5 anos, o que dá uma média anual de R$ 23,3 milhões.

Capacidade instalada:

Existente.

Análise técnica:

As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-531) avaliando selpercatinibe versus cabozantinibe ou vandetanibe, além de dois estudos de braço único (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321). O ECR possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados indicam que o selpercatinibe versus cabozantinibe/ vandetanibe:
¿ Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR = 0,37 [IC 95%: 0,15 – 0,95], moderada certeza da evidência);
¿ Provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (HR = 0,28 [IC95% 0,16 para 0,48], moderada certeza da evidência);
¿ É incerto seu efeito no risco de eventos adversos graves (RR = 0,81 [IC 95% 0,53 para 1,24; muito baixa certeza da evidência);
¿ Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso (RR = 0,97 [IC 95% 0,94 para 1,00], baixa certeza da evidência);
¿ Pode aumentar a taxa de resposta completa (RR 2,91 [IC 95% 1,03 para 8,20], baixa certeza da evidência);
¿ Pode aumentar a qualidade de vida (pacientes reportaram tolerabilidade melhor e menor tempo de tratamento com comprometimento nas funções físicas, sociais, cognitivas, emocionais e de desempenho social, baixa certeza da evidência).
Os estudos apresentam limitações metodológicas que comprometem as conclusões sobre a eficácia e a segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos, gerando incerteza na confiança de seus achados. As estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. Adicionalmente, não foram encontrados ensaios clínicos cujos comparadores fossem agentes quimioterápicos (tratamentos disponíveis na saúde suplementar).

Sobre a avaliação econômica, o proponente calculou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R$ 804 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho em comparação à quimioterapia citotóxica. A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental médio de R$ 23,2 milhões por ano em caso de incorporação de selpercatinibe, considerando uma população elegível de 31 pacientes em média por ano.

Proposta técnica:

Não incorporar o medicamento selpercatinibe para o tratamento do câncer medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET.

Considerações finais:

Em relação às agências internacionais de ATS, tem-se o seguinte:
¿ CDA (Canadá): Recomendado para o tratamento de CMT RET+ em pacientes adultos e pediátricos acima de 12 anos com doença avançada irressecável ou metastática. Só deve ser reembolsado se prescrito por médicos com experiência no tratamento de pacientes com câncer de tireoide, se não for administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos e se o preço do medicamento for reduzido.
¿ NICE (Inglaterra): Recomendado como uma opção de tratamento para o CT avançado com fusão RET positiva, que seja refratário ao iodo radioativo (caso o uso do iodo radioativo seja apropriado), e para o CMT avançado com mutação RET. Para câncer medular de tireoide com mutação em RET avançado para pessoas a partir de 12 anos somente se o tratamento sistêmico for necessário após cabozantinibe ou vandetanibe. Restrita ao fornecimento do medicamento segundo acordo comercial com a empresa.
¿ PBS (Austrália): aprovado para câncer de pulmão, mas não foi encontrada avaliação para CMT.
¿ SMC (Escócia): Recomendado para pacientes a partir de 12 anos de idade que têm CMT com mutação em RET avançado e que já tenham sido tratados com cabozantinibe ou vandetanibe ou ambos. Quando houver disponibilidade de mais evidências disponíveis, a agência irá reavaliar e providenciar uma decisão atualizada.
¿ HAS (França): Recomendou como monoterapia para o tratamento de 1ª e 2ª linhas para adultos e adolescentes a partir de 12 anos com CMT com mutação em RET avançado. Contudo, o medicamento não está mais incluído no sistema de acesso antecipado.
¿ CONITEC (Brasil): Não avaliado para a população proposta até o momento.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	41	25/06/25	https://www.youtube.com/watch?v=glRI8vGY5Dc
Audiência pública	55	21/05/25	https://www.youtube.com/watch?v=NkWbzFlvfgA
Reunião técnica	39	29/04/25	https://www.youtube.com/watch?v=IxOPRYTBAJQ
Consulta pública	155	15/05/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/155

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o medicamento selpercatinibe para tratamento do câncer medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET, para beneficiários de planos com segmentação ambulatorial e hospitalar com ou sem obstetrícia.

Proposta de DUT vinculada à RP:

Inclusão na DUT 64 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança de selpercatinibe para o tratamento do câncer medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET são oriundas de três estudos: (i) um ECR fase III (LIBRETTO-531), que o comparou com cabozantinibe ou vandetanibe, e (ii) dois estudos de braço único (LIBRETTO 001 e LIBRETTO-321), todos com alto risco de viés. Note-se que vandetanibe não está disponivel no Rol e que cabozantinibe não tem registro no Brasil para a indicação proposta. Não foram encontrados ensaios clínicos que compararam selpercatinibe com quimioterapia disponível na saúde suplementar. Os achados do ensaio clínico de fase III (LIBRETTO-531) indicam que selpercatinibe reduz em 63% o risco de morte e em 72% o risco de progressão da doença ou morte, ambos com moderada certeza da evidência. Ademais, selpercatinibe pode aumentar a taxa de resposta completa e pode melhorar a qualidade de vida, com baixa certeza da evidência. Quanto à segurança, parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso (baixa certeza da evidência) e o seu efeito é incerto no risco de eventos adversos graves (muito baixa certeza da evidência). É relevante registrar as limitações do estudo LIBRETTO-531, tais como, comparação com medicamentos não contemplados no Rol, dados imaturos de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, ocorrência de crossover com potencial impacto na análise da sobrevida global, e estimativas afetadas por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, mensuração e atrito) e imprecisão dos resultados. Assim, a aplicabilidade da análise na saúde suplementar brasileira é restrita, comprometendo as conclusões sobre a eficácia e a segurança do medicamento. Sobre a avaliação econômica, o proponente calculou uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R$ 804 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho em comparação à quimioterapia citotóxica. A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental médio de R$ 23,2 milhões por ano em caso de incorporação de selpercatinibe, considerando uma população elegível de 31 pacientes em média por ano.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

Observações:

NTRP nº 17/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO aprovada na 622ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada realizada em 12 de maio de 2025.

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 medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET, para beneficiários de planos com segmentação ambulatorial e hospitalar com ou sem obstetrícia.

Proposta de DUT vinculada à RF:

Inclusão na DUT 64 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança de selpercatinibe para o tratamento do câncer medular de tireoide (CMT) avançado ou metastático com mutação no gene RET é baseada principalmente no ECR de fase III LIBRETTO 531, cujos resultados indicam que selpercatinibe reduz em 63% o risco de morte e em 72% o risco de progressão da doença ou morte (moderada certeza da evidência), podendo aumentar a taxa de resposta completa e melhorar a qualidade de vida (baixa certeza da evidência). Quanto à segurança, identificou-se efeito incerto no risco de eventos adversos graves e sem diferença na incidência de qualquer evento adverso em relação aos comparadores. Entretanto, tais resultados referem-se à comparação com dois medicamentos não incluídos no Rol - vandetanibe e cabozantinibe, este último sem registro no Brasil para a indicação proposta. Assim, a aplicabilidade da análise na saúde suplementar brasileira é restrita, comprometendo as conclusões sobre a eficácia e a segurança do medicamento. Além disso, o conjunto de evidências apresenta limitações que atribuem incertezas às citadas estimativas. Dentre as limitações estão: dados imaturos de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão; a ocorrência de crossover, com potencial impacto na análise da sobrevida global; limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, mensuração e atrito); e a imprecisão de alguns dos resultados. Sobre a avaliação econômica, o proponente calculou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R$ 804 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho em comparação à quimioterapia citotóxica. A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental médio de R$ 23,2 milhões por ano em caso de incorporação de selpercatinibe, considerando uma população elegível de 31 pacientes em média por ano.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Observações:

NOTA TÉCNICA Nº 25/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO aprovada na 9ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada realizada em 04 de julho de 2025.

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
NOTA TÉCNICA Nº 25/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	9ª Reunião Extraordinária	04/07/25 00:00	3391.0.019310202551	32823288
NOTA TÉCNICA Nº 17/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	622ª Reunião Ordinária	12/05/25 00:00	3391.0.019310202551	32391852