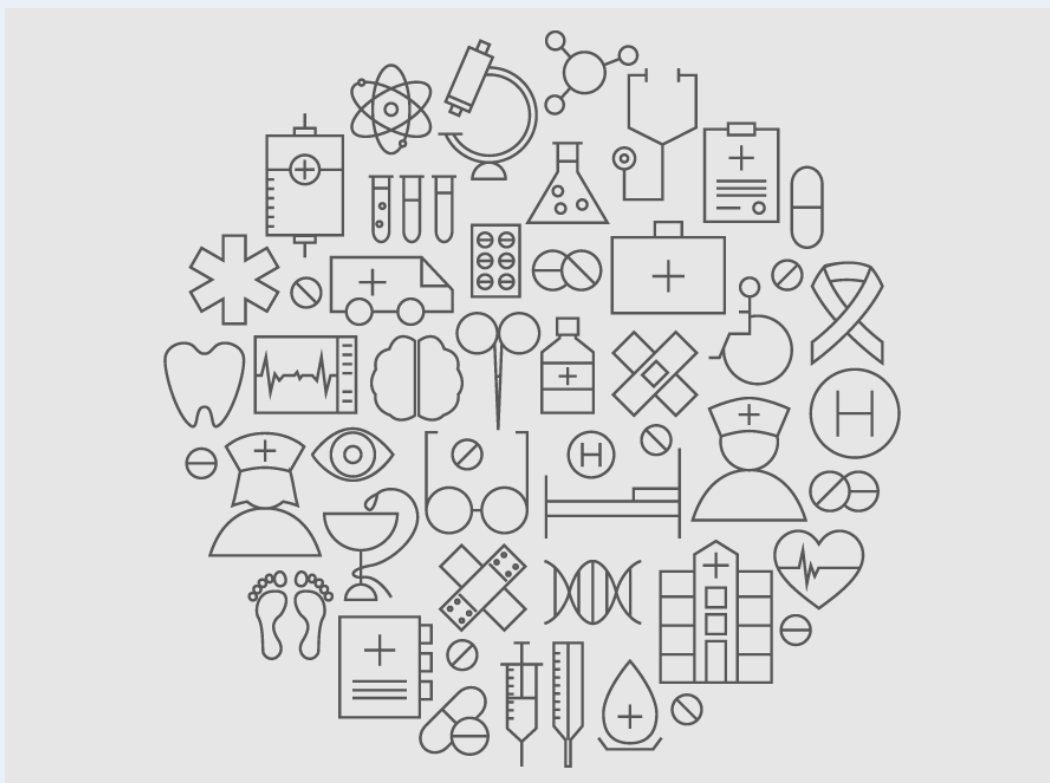


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Selpercatinibe para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+)



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Selpercatinibe para o tratamento do câncer de pulmão
não pequenas células localmente avançado ou
metastático fusão RET positivo (RET+)

São Paulo - SP

Dezembro/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	13
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
3. RESUMO EXECUTIVO.....	14
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	21
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	22
5.2. Tratamento recomendado	24
6. TECNOLOGIA.....	26
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	26
6.2. Descrição	27
6.3. Ficha técnica	27
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	30
7.1. Pergunta estruturada	31
7.2. Critérios de elegibilidade.....	32
7.3. Busca por evidências	34
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	40
7.5. Resultados	45
7.5.1 Características dos estudos incluídos.....	45
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	53
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	62
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	72
7.6 Discussão e conclusões	77
7.7 Elementos pós-texto	81

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	82
8.1 Métodos	82
8.2 Resultados	88
8.3 Discussão e conclusões	91
8.4 Elementos pós-texto	93
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	94
9.1 Métodos	94
9.2 Resultados	101
9.3 Discussão e conclusões	105
9.4 Elementos pós-texto	108
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	109
10.2 Considerações sobre a implementação	112
10.3. Conclusões	112
11. REFERÊNCIAS	114

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 33. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

Não há.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do SELPERCATINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO FUSÃO RET POSITIVO (RET+), visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	PROPONENTE
2024.2.00023	UAT 147	ELI LILLY DO BRASIL LTDA

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Observou-se que a autorização de comercialização do selpercatinibe não faz distinção entre câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) avançado escamoso e não escamoso. Nos estudos incluídos neste RAC, a maioria dos pacientes apresentava NSCLC não escamoso, especialmente adenocarcinoma. De acordo com um relatório do NICE, especialistas clínicos indicaram que o NHS esperaria utilizar selpercatinibe tanto em NSCLC escamoso quanto em não escamoso, com a expectativa de algum nível de resposta no tipo escamoso, apesar da falta de evidências. Considerando que a autorização comercial abrange o tratamento de NSCLC avançado com fusão no gene RET em pacientes adultos não tratados previamente com inibidores de RET e que necessitam de terapia sistêmica, sem distinção de histologia, este relatório seguirá a mesma abordagem. Na análise de impacto orçamentário apresentada pelo PROPONENTE, foi adotado um parâmetro populacional que restringe a estimativa apenas aos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
SELPERCATINIBE	
INDICAÇÃO	
Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+).	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer de pulmão é a neoplasia maligna que se origina nos tecidos pulmonares, geralmente nas células que revestem as vias aéreas. As neoplasias pulmonares podem ser classificadas como câncer de pulmão de células pequenas e de não pequenas células, 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. As mutações conhecidas como rearranjos de RET, observadas no CPNPC, podem ocorrer em vários locais. Essas alterações do gene RET induzem atividade da RET quinase independente do ligante, o que causa ativação aberrante do RET e impulsiona a oncogênese. Em termos de recomendações nacionais, as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos para o CPNPC, publicadas em 2024 pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (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. Atualmente, o selpercatinibe é a única terapia-alvo para a fusão no gene RET registrada no Brasil (janeiro de 2024).</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>P (população): Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)</p> <p>I (intervenção): Selpercatinibe</p>	<p>P (população): Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)</p> <p>I (intervenção): Selpercatinibe</p>

<p>C (comparadores): Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas (platina, pemetrexede e pembrolizumabe)</p> <p>O (outcomes; desfechos):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global ○ Sobrevida livre de progressão ○ Taxa de resposta objetiva ○ Taxa de resposta no SNC ○ Duração da resposta ○ Taxa de censura ○ Eventos adversos grau ≥ 3 <p>Tipo de estudo: Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos de braço único, estudos observacionais comparativos ou estudos observacionais não comparativos (braço único), relatando resultados clínicos de selpercatinibe.</p>	<p>C (comparadores): Quimioterapia e imunoterapia (pembrolizumabe), combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar</p> <p>O (desfecho):</p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global; ○ Sobrevida livre de progressão; ○ Eventos adversos graves; <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Quaisquer eventos adversos; ○ Qualidade de vida; ○ Taxa de resposta tumoral completa. <p>S (desenhos de estudos):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>A busca na literatura por evidências científicas sobre a eficácia e segurança do selpercatinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC RET+, por meio desta revisão sistemática, resultou em 4 estudos, recentemente publicados. O selpercatinibe, inibidor altamente seletivo do receptor RET tirosina quinase, demonstrou superioridade em comparação à quimioterapia associada ou não à imunoterapia no tratamento</p>	<p>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, com 216 pacientes randomizados, possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados desse ECR indicaram que o selpercatinibe versus</p>

<p>de CPNPC RET+ em ensaio clínico randomizado de fase 3 (LIBRETTO-431). Em resumo, selpercatinibe apresentou maior taxa de resposta objetiva (84% [IC 95%, 76 – 90] vs. 65% [IC 95%, 54 – 75]), maior sobrevida livre de progressão (24,8 vs. 11,2 meses; HR 0,46; p < 0,001) e maior atividade antitumoral para metástases cerebrais 82,4% (IC 95%, 56,6 - 96,2) vs. 58,3% (IC 95%, 27,7 - 84,8), quando comparado ao controle.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – páginas 3]</i></p>	<p>quimioterapia a base de platina associada ou não ao pembrolizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tem efeito incerto na sobrevida global quando comparado ao controle (HR 0,96; IC 95% 0,50 para 1,85 <u>versus</u> <u>quimio+pemetrexede+pembroluzumabe</u> e HR 1,42, IC95% 0,58 para 1,87 <u>versus</u> <u>quimio+pemetrexede</u>; muito baixa certeza da evidência). • Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle (HR 0,46; IC95% 0,31 para 0,70 e HR 0,48, IC95% 0,33 para 0,70; moderada certeza da evidência). • Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 1,48, IC 95% 0,98 para 2,25; baixa certeza da evidência). • Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle (RR 1,01, IC 95% 0,98 para 1,03; baixa certeza da evidência). • É incerto o efeito do selpercatinibe 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). • Pode 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; baixa certeza da evidência).
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de sobrevida particionada que considerou três estados de saúde: livre de progressão, progressão da doença e morte. O horizonte temporal da análise foi de 25 anos, com custos e desfechos descontados a uma taxa de 5% ao ano. O selpercatinibe foi comparado à imunoterapia combinada com quimioterapia, composta por pembrolizumabe, pemetrexede e carboplatina. Os resultados demonstraram que o custo total do tratamento com selpercatinibe ao longo de 25 anos foi de R\$ 2.110.533,73, enquanto a imunoterapia combinada com quimioterapia gerou um custo total de R\$ 1.080.817,23. O selpercatinibe proporcionou um ganho incremental de 2,12 QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade) em comparação com as terapias padrão, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 486.135,09 por QALY ganho.</p> <p>Além das limitações devido à ausência de dados de utilidade no cenário nacional, os dados de efetividade (sobrevida global) foram extrapolados por meio da realização de uma MAIC que não foi apresentada na análise de eficácia. A MAIC não foi publicada em periódico científico e não é possível reproduzi-la sem os dados individuais dos participantes.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>PROponente</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Na análise do caso-base, a incorporação de selpercatinibe na saúde suplementar para a indicação de CPNPC RET+ para pacientes sem tratamento prévio resultou em um impacto orçamentário incremental médio de 7,3 milhões de reais a cada ano e de 36,8 milhões de reais acumulados em 5 anos, correspondente a um incremento de 6,7% sobre o orçamento atual da saúde suplementar para o tratamento dessa população-alvo. Uma análise de sensibilidade que não incluiu</p>	<p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do selpercatinibe foi de R\$62.698.299,51 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, para uma população elegível de 63 pessoas, em média ao ano, e um market share alvo de 65% de participantes com selpercatinibe.</p>

<p>custos com o tratamento de segunda linha resultou em um impacto orçamentário incremental médio de 10,2 milhões de reais a cada ano e de 51,3 milhões de reais acumulados em 5 anos (incremento de 10,5% sobre o orçamento atual)</p>	
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>Instituições como Canada's Drug Agency (CDA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendaram a incorporação de selpercatinibe.</p> <p><i>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 23]</i></p>	<p>As agências 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.</p> <p>A Conitec não avaliou a tecnologia proposta para esta população até o momento.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>“Embora medicamentos inibidores de tirosina quinase, voltados para mutações como ALK, EGFR e éxons 19 e 21, já façam parte da saúde suplementar no Brasil, tratamentos específicos para fusão no gene RET ainda não estão disponíveis. Neste contexto, o Selpercatinibe (Retsevmo®) demonstrou maior eficácia em comparação à quimioterapia e imunoterapia em pacientes com CPCNP RET+, apresentando uma taxa de resposta objetiva superior, maior sobrevida livre de progressão e resposta intracraniana, entre outros desfechos clínicos relevantes. Além disso, por ser apresentado em forma de administração oral, oferece uma comodidade significativa para os pacientes, em</p>	<p>A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do selpercatinibe para tratamento do CPCNP RET+ é baseada em um ECR fase III (LIBRETTO-431) avaliando selpercatinibe <i>versus</i> quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe; e 2 EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321).</p> <p>LIBRETTO-431 possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados desse ECR indicaram que o selpercatinibe <i>versus</i> quimioterapia a base de platina associada ou não ao pembrolizumabe:</p>

<p>comparação às alternativas atualmente disponíveis. Ao eliminar a necessidade de procedimentos invasivos ou visitas frequentes ao hospital para tratamentos intravenosos, o Selpercatinibe (Retsevm[®]) permite que os pacientes mantenham sua qualidade de vida. Portanto, sua conveniência posológica não apenas aumenta o conforto do paciente, podendo também influenciar positivamente na adesão ao tratamento e na capacidade de realizar atividades cotidianas.”</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 57]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tem efeito incerto na sobrevida global quando comparado ao controle (muito baixa certeza da evidência); • Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle (moderada certeza da evidência); • Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (baixa certeza da evidência); • Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle (baixa certeza da evidência); • É incerto o efeito do selpercatinibe na taxa de resposta completa (muito baixa certeza da evidência); • Pode reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares (baixa certeza da evidência). <p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do selpercatinibe foi de R\$62.698.299,51 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, para uma população elegível de 63 pessoas, em média, ao ano.</p>
---	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR	
<p>36ª Reunião Técnica, realizada em 22 e 23/01/2025.</p> <p>Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1 - Gravação manhã, Gravação tarde; e • Dia 2 - Gravação. 	
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS	
<p>2ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 03/02/2025.</p> <p>Recomendação preliminar desfavorável.</p> <p>Gravação disponível no YouTube: Gravação.</p>	
CONSULTA PÚBLICA	
<p>Consulta Pública nº 150, no período de 06 a 25/02/2025.</p>	
AUDIÊNCIA PÚBLICA	
<p>-----</p>	
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL	
<p>-----</p>	
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS	
<p>-----</p>	

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

<p>Por que este relatório foi feito?</p> <p>Este relatório foi feito para entender melhor os benefícios, riscos e custo do medicamento selpercatinibe no tratamento de pessoas com um tipo específico de câncer de pulmão avançado chamado CPNPC RET+ (câncer de pulmão de não pequenas células positivo para fusão RET).</p>
<p>O que é o câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC RET+) e como ele é tratado?</p> <ul style="list-style-type: none">• O CPNPC é o tipo mais comum de câncer de pulmão representando cerca de 80% dos casos. Ele acontece quando células nos pulmões crescem de forma descontrolada.• O subtipo "RET+" é causado por uma mutação genética específica chamada fusão RET.• A maioria dos pacientes com CPNPC são diagnosticados entre os 50 e 70 anos de idade, e o câncer geralmente se desenvolve lentamente. Os sintomas incluem tosse, sangue no escarro, falta de ar, dor no peito e perda de peso.• O tratamento padrão para o CPNPC sem mutações específicas é a quimioterapia combinada com ou sem outros medicamentos e imunoterapia.• O selpercatinibe, conhecido pelo nome comercial RETSEVMO®, reduz o crescimento do tumor e foi avaliada a proposta de tratamento neste relatório para pacientes CPNPC RET+.
<p>Como este relatório foi feito?</p> <p>Os pesquisadores analisaram as melhores evidências científicas disponíveis sobre o selpercatinibe. Eles também avaliaram o custo do medicamento e como ele poderia impactar os planos de saúde caso disponibilizado para os pacientes.</p>
<p>Quais foram os principais resultados encontrados?</p> <p>Os resultados vieram de três estudos clínicos que analisaram o uso do selpercatinibe no tratamento de pacientes com CPNPC RET+. Um desses estudos, considerado o mais confiável (fase III), mostrou que há incertezas quanto aos efeitos do selpercatinibe na sobrevida global e na taxa de resposta completa ao tratamento. O medicamento pode aumentar o risco de eventos adversos graves e, por outro lado, no que se refere à avaliação de sintomas pulmonares, pode resultar em ganho na qualidade de vida; além de, provavelmente, aumentar a sobrevida livre de progressão. Esses</p>

resultados foram afetados por problemas metodológicos como a falta de mascaramento "cegamento" (quando os participantes ou pesquisadores não sabem quem está recebendo o medicamento) e a grande quantidade registrada de descontinuidade de tratamento.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

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.^{9,10}

As neoplasias pulmonares podem ser classificadas como câncer de pulmão de células pequenas e de não pequenas células, sendo este último a forma mais comum, representando cerca de 85% dos casos diagnosticados^{12,13}. 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^{9,14}. 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^{14–16}.

No Brasil, em 2023, foram reportados 15.556 óbitos causados por câncer de pulmão em homens e 13.445, em mulheres. Além disso, de acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), publicado no mesmo ano, estima-se uma média de 32.560 novos casos de câncer de pulmão para cada ano do triênio 2023 – 2025, sendo 18.020 casos entre homens e 14.540 entre mulheres. Esses valores correspondem a taxas de incidência de 17,06 casos novos a cada 100.000 homens e de 13,15 casos novos para cada 100.000 mulheres (taxa geral de 15,06 casos novos a cada 100.000 habitantes)¹⁸.

Em termos histológicos, aproximadamente 85% dos casos correspondem ao CPNPC¹². O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma. 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)¹⁹. No Brasil, 59,1% dos casos de CPNPC diagnosticados na Saúde Suplementar são adenocarcinomas²⁰. 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)²¹.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 9 e 10].

Rearranjo genético do tipo fusão do gene RET

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)²⁵. 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.

Nos últimos dois anos, alguns inibidores seletivos de tirosina quinase obtiveram avanços em ensaios clínicos e aprovação pela EMA e FDA. O selpercatinibe é um inibidor altamente seletivo do RET envolvido na competição do ATP que suprime fusões do RET, bem como mutações (por exemplo, V804L, V804M e M918T). Com base nos resultados do estudo de Fase I/II LIBRETTO-001, o selpercatinibe foi o primeiro medicamento seletivo para RET a receber aprovação regular da FDA para tratar adultos com CPNPC positivo para fusão do RET localmente avançado ou metastático.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 11 e 12].

A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada são os primeiros exames realizados para avaliar uma possível suspeita de câncer pulmonar¹¹. 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 utilizadas¹¹.

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 câncer de pulmão de não

pequenas células 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 tumores⁶. Na prática clínica atual, a testagem para esses alvos moleculares tem sido realizada da seguinte maneira: primeiramente, testa-se para a presença de mutações mais comuns, ALK e EGFR. Sendo o resultado dessa etapa negativo, faz-se um *screening* mais completo para verificar outras alterações, incluindo RET. No Brasil, desde 2019, o consórcio *Lung Mapping* disponibiliza gratuitamente exames para detectar o perfil molecular do CPNPC. Por meio de um painel genômico abrangente, essa testagem possibilita a identificação de subtipos tumorais pulmonares específicos, inclusive as alterações do RET. O diagnóstico positivo para fusão RET tende a ocorrer em indivíduos não fumantes e estar associado a um pior prognóstico, com maior risco de metástase cerebral, se comparado às alterações moleculares mais comuns^{12,28,29}.

O prognóstico de pacientes com CPNPC é influenciado por alguns fatores, como parâmetros clínicos, histopatológicos, caracterização molecular, estadiamento da doença e recorrência após ressecção completa³⁰. Em estágios avançados (III ou IV), o CPNPC apresenta uma taxa de sobrevida baixa. A maioria dos pacientes é diagnosticada tardiamente, impactando negativamente na sobrevida global, que é de aproximadamente 17,4%, em 5 anos²⁹. A identificação precoce da fusão RET e a implementação de terapias direcionadas podem melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes portadores de doença avançada.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 e 13].

5.2. Tratamento recomendado

Em termos de recomendações nacionais, as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos para o CPNPC, publicadas em 2024 pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (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 paciente³¹.

A quimioterapia citotóxica com carboplatina, cisplatina, etoposídeo, irinotecano, docetaxel ou pemetrexede apresenta eficácia limitada, com apenas cerca de 20-30% dos casos de CPNPC

respondendo positivamente, com grande possibilidade de recaída^{15,32,33}. Embora a combinação da quimioterapia com os agentes imunoterápicos, como o pembrolizumabe, tenha melhorado significativamente os desfechos em relação à quimioterapia isoladamente, a taxa de resposta da imuno-quimioterapia segue limitada a 50-65%³⁴. A identificação de genes direcionadores no câncer de pulmão, como ALK, ROS-1, NTRK, EGFR, KRAS, BRAF e RET, está transformando o cenário terapêutico.

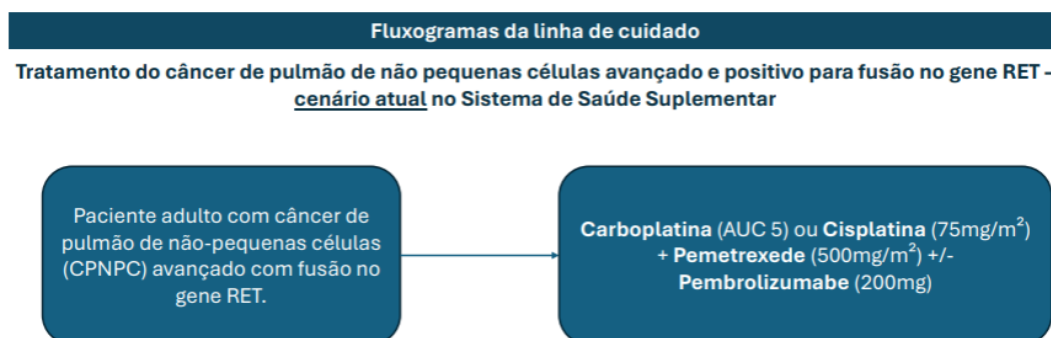
No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) está previsto na DUT 64 (RN nº 465/2021)³⁵, que contempla a incorporação de inibidores de tirosina quinase, voltados para mutações como ALK, EGFR e éxons 19 e 21.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, páginas 14 e 15].

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de tratamento de pacientes com CPNPC e o fluxograma com a inclusão do SELPERCATINIBE como opção terapêutica no documento adicional “20242000232_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde”.



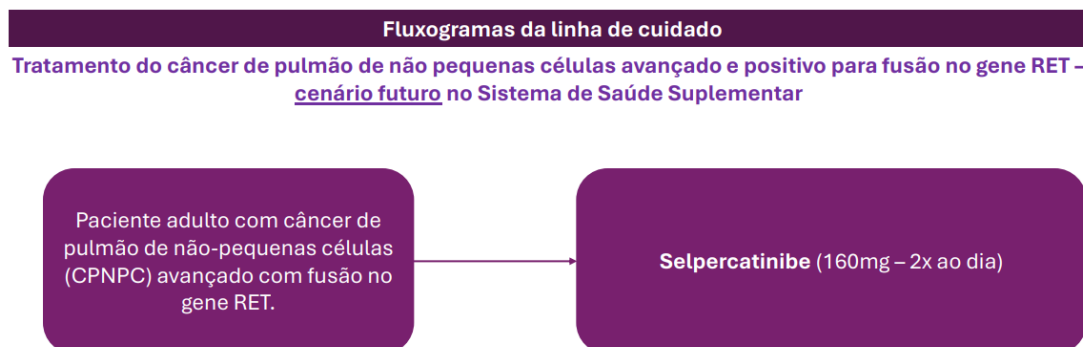
Fluxograma de elaboração própria.

Nota: Considera-se que 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 câncer de pulmão de não pequenas células 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 tumores¹.

Na prática clínica atual, a testagem para esses alvos moleculares tem sido realizada das seguintes maneiras:

- testa-se para a presença de mutações mais comuns, ALK e EGFR. Sendo o resultado dessa etapa negativo, faz-se um **screening** mais completo para verificar outras alterações, incluindo RET **ou**
- por meio de um painel genômico abrangente, como o NGS (sequenciamento de nova geração) identificam-se os subtipos tumorais pulmonares específicos, inclusive as alterações do RET.

1. NCCN. NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. United States. 2024. Accessed June 2, 2024. https://www.nccn.org/guidelines/category_1



Fluxograma de elaboração própria.

Nota: Considera-se que 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 câncer de pulmão de não pequenas células 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 tumores¹.

Na prática clínica atual, a testagem para esses alvos moleculares tem sido realizada das seguintes maneiras:

- testa-se para a presença de mutações mais comuns, ALK e EGFR. Sendo o resultado dessa etapa negativo, faz-se um **screening** mais completo para verificar outras alterações, incluindo RET **ou**
- por meio de um painel genômico abrangente, como o NGS (sequenciamento de nova geração) identificam-se os subtipos tumorais pulmonares específicos, inclusive as alterações do RET.

1. NCCN. NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. United States. 2024. Accessed June 2, 2024. https://www.nccn.org/guidelines/category_1

6.2. Descrição

Selpercatinibe, comercializado sob o nome de Retsevmo®, 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)³⁶.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 20].

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	SELPERCATINIBE
3	Nome comercial	RETSEVMO®
4	Fabricante	Eli Lilly do Brasil Ltda.
5	Detentor do registro	Eli Lilly
6	Apresentação	RETSEVMO® é apresentado na forma de cápsula dura com 40 ou 80 mg de selpercatinibe, em embalagens contendo 60 cápsulas.
7	Indicação aprovada na Anvisa	RETSEVMO® é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com fusão no gene RET em pacientes adultos não tratados anteriormente com um inibidor de RET e que requerem terapia sistêmica. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2024.2.000232, página 1: Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+), em primeira linha.
9	Posologia e forma de administração	Administrado por via oral, com ou sem alimento, duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas). Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

		<p>Posologia: a dose recomendada de RETSEVMO® com base no peso corporal é de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para pacientes abaixo de 50 kg: 120 mg, duas vezes ao dia. - Para pacientes com 50 kg ou mais: 160 mg, duas vezes ao dia. <p>O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Em caso de vômito ou esquecimento de uma dose de RETSEVMO®, instruir os pacientes a administrarem a próxima dose no horário programado; uma dose adicional não deve ser administrada</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
10	Patente / registro na ANVISA	BR 11 2024 009532 0 A2
11	Requisitos obrigatórios	Não há.
12	Contraindicações	RETSEVMO® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a selpercatinibe ou a qualquer um de seus componentes (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
13	Precauções	<p>Ocorreram em pacientes tratados com RETSEVMO® em monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite • Aumento da ALT/AST. Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, mensalmente durante os próximos 3 meses de tratamento e de outra forma conforme clinicamente indicado • Hipertensão • Prolongamento do intervalo QT, T, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo

		<p>"torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo • Eventos hemorrágicos • Hipersensibilidade • Síndrome da lise tumoral (SLT) • Risco de cicatrização prejudicada das feridas • Deslizamento da epífise da cabeça do fêmur/epifisiólise do fêmur em pacientes adolescentes • Indutores fortes da CYP3A4 <p>RETSEVMO pode prejudicar a fertilidade em homens e mulheres Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p> <p>O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.</p> <p>RETSEVMO 40 mg contém o corante óxido de ferro preto que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.</p> <p>RETSEVMO 80 mg contém os corantes azul brilhante e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
14	Eventos adversos	<p>As mais comuns foram pneumonia (6,57%), hemorragia (3,23%) e dispneia (3,11%). A descontinuação permanente devido à reação adversa ocorreu em 4,18% dos pacientes que receberam RETSEVMO. As reações adversas comuns (dois ou mais pacientes) que resultaram em descontinuação permanente incluíram ALT aumentada (0,72%), fadiga (0,6%), AST aumentada (0,48%), pneumonia (0,36%), hemorragia (0,36%), dor abdominal (0,36%), hipersensibilidade (0,36%), quilotorax/ascite quilosa (0,36%), trombocitopenia (0,36%) e hipertensão (0,24%). Reações adversas fatais ocorreram em 1,43% dos pacientes (4 casos fatais de hemorragia, nenhum avaliado pelo investigador como relacionado</p>

		ao medicamento, 4 casos fatais de pneumonia e 3 casos fatais de dispneia). (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
--	--	---

Comentários gerais sobre a ficha técnica
<ul style="list-style-type: none"> 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%).

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

7.1. Pergunta estruturada

O selpercatinibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC RET+, quando comparado à imunoterapia e/ou quimioterapia?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROponente	PARECERISTAS
População	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)	<i>Idem</i>
Intervenção (tecnologia)	Selpercatinibe	<i>Idem</i>
Comparador	Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas (platina, pemetrexede e pembrolizumabe)	Quimioterapia e imunoterapia (pembrolizumabe), combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar
Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global ○ Sobrevida livre de progressão ○ Taxa de resposta objetiva ○ Taxa de resposta no SNC ○ Duração da resposta ○ Taxa de censura ○ Eventos adversos grau ≥ 3 	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global; ○ Sobrevida livre de progressão; ○ Eventos adversos graves; <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Quaisquer eventos adversos; ○ Qualidade de vida; ○ Taxa de resposta tumoral completa.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, ensaio clínico de braço único, estudos observacionais comparativos ou estudos observacionais não	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-

	comparativos (braço único), relatando resultados clínicos de selpercatinibe.	controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
--	--	---

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
Os PARECERISTAS sugerem a descrição dos desfechos separados em primários e secundários. O desfecho sobrevida global é definido como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, e não está sujeito ao viés de aferição. Desfechos como taxa de resposta não foram considerados como primários devido à falta de clareza quanto à sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
Inclusão (PICOS)	“Estudos que tenham avaliado pacientes diagnosticados com CPNPC RET+, em que o selpercatinibe foi administrado como monoterapia, com ou sem braço comparativo a regimes de quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas. Quanto ao tipo de estudo, em se tratando de medicamento de desenvolvimento recente e direcionado a uma população limitada pelo alvo molecular específico, foram incluídos quaisquer estudos clínicos de	<p>P (população): pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)</p> <p>I (intervenção): selpercatinibe</p> <p>C (comparadores): quimioterapia e imunoterapia (pembrolizumabe), combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar</p> <p>O (desfecho):</p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global; ○ Sobrevida livre de progressão; ○ Eventos adversos graves;

	<p>sempre catinibe, ou seja, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos de braço único, estudos observacionais comparativos ou estudos observacionais não comparativos.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	<p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Quaisquer eventos adversos; ○ Qualidade de vida; ○ Taxa de resposta tumoral completa. <p>S (desenhos de estudos):</p> <p>ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
Exclusão (PICOS)	<p>“Não foram incluídos resumos de congresso, revisões, cartas ao editor ou editoriais e comentários”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	<p>Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).</p>
Outros critérios	<p>“Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação ou ao idioma”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	<p>Idem</p>

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do PICOS de forma ampla, não especificando a dose ou administração. Os tipos de estudo incluídos foram quaisquer estudos clínicos de sempre catinibe, ou seja, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos de braço único, estudos observacionais comparativos ou estudos observacionais não comparativos.

- Os PARECERISTAS priorizaram evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECR). Ainda, propuseram a separação dos desfechos em primários e secundários, considerando sua relevância clínica e sugeriram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	PROponente	-
	Realizada via Embase.	
	PARECERISTAS	171 [14/11/2024]
	#1 ("selpercatinib" [Supplementary Concept]) OR ("LOXO-292" OR "LOXO292" OR "LOXO 292" OR (6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo(3.1.1)heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo(1,5-a)pyridine-3-carbonitrile) OR selpercatinib OR RETSEVMO) #2 ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR NSCLC) #3 #1 AND #2	
Biblioteca Cochrane	PROponente	17 [06/06/2024]
	#1 carcinoma, non-small-cell lung #2 ("bronchial non-small cell cancer" or "bronchial non-small cell carcinoma" or "carcinoma, non-small-cell lung" or "lung cancer, non-small cell" or "lung non-small cell cancer" or "lung non-small cell carcinoma" or "non oat cell lung cancer" or "non-small cell bronchial cancer" or "non-small cell cancer, lung" or "non-small cell lung carcinoma" or "non-small cell pulmonary cancer" or "non-small cell pulmonary carcinoma" or "non squamous nsclc" or "non-oat cell lung cancer" or "non-small-cell lung carcinoma" or "nonsmall cell carcinoma of the lung" or "nonsmall cell lung	

	<p>cancer" or "nonsmall cell lung carcinoma" or "pulmonary nonsmall cell cancer" or "pulmonary non-small cell carcinoma" or "non-small cell lung cancer")</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 ("selpercatinib" or "6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-[6-[(6-methoxy-3-pyridinyl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]hept-3-yl]-3-pyridinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile" or "6-(2-hydroxy[1]2-methylpropoxy)-4-[6-[6-[(6-methoxy-3-pyridinyl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]-3-pyridinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile" or "6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-[6-[6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyridin-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile" or "6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-[6-[6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]pyridin-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile" or "loxo-292" or "loxo292" or "ly-3527723" or "ly3527723" or "retevmo" or "retsevmo" or "selpercatinib")</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	
	<p style="text-align: center;">PARECERISTAS</p> <p>#1 selpercatinib OR retsevmo</p> <p>#2 "LOXO-292" OR "LOXO292" OR "LOXO 292"</p> <p>#3 "6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo(3.1.1)heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo(1,5-a)pyridine-3-carbonitrile"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#6 "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR " Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR " Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR " Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR " Nonsmall Cell Lung Cancer" OR " Non-Small Cell Lung Cancer" OR " Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR " Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR " Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR " Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR " Non Small Cell Lung Carcinoma" OR NSCLC</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 #4 AND #7 (in trials)</p>	<p>31 [14/11/2024]</p>
Embase	<p style="text-align: center;">PROPONENTE</p> <p>#1 ('6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine</p>	<p>470 [06/06/2024] MEDLINE e EMBASE (via embase.com)</p>

	<p>3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR 'loxo 292'/exp OR 'loxo 292' OR 'loxo292'/exp OR 'loxo292' OR 'ly 3527723'/exp OR 'ly 3527723' OR 'ly3527723'/exp OR 'ly3527723' OR 'retevmo'/exp OR 'retevmo' OR 'retsevmo'/exp OR 'retsevmo' OR 'selpercatinib'/exp OR 'selpercatinib') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#2 ('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, nonsmall-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nsclc' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma' OR 'non small cell lung cancer') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
	<p>PARECERISTAS</p> <p>#1 '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [6 [(6 methoxy 3 pyridinyl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] 3 pyridinyl] pyrazolo [1, 5 a]</p>	<p>282</p> <p>[14/11/2024]</p>

	<p>pyridine 3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] hept 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile'/exp OR '6 (2 hydroxy 2 methylpropoxy) 4 [6 [(6 methoxypyridin 3 yl) methyl] 3, 6 diazabicyclo [3.1.1] heptan 3 yl] pyridin 3 yl] pyrazolo [1, 5 a] pyridine 3 carbonitrile' OR 'loxo 292'/exp OR 'loxo 292' OR 'loxo292'/exp OR 'loxo292' OR 'ly 3527723'/exp OR 'ly 3527723' OR 'ly3527723'/exp OR 'ly3527723' OR 'retevmo'/exp OR 'retevmo' OR 'retsevmo'/exp OR 'retsevmo' OR 'selpercatinib'/exp OR 'selpercatinib'</p> <p>#2 'bronchial non small cell cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma'/exp OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung'/exp OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell'/exp OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer'/exp OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma'/exp OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer'/exp OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer'/exp OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung'/exp OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung carcinoma'/exp OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer'/exp OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma'/exp OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nsclc'/exp OR 'non squamous nsclc' OR 'non-oat cell lung cancer'/exp OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma'/exp OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung'/exp OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer'/exp OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma'/exp OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer'/exp OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma'/exp OR 'pulmonary non small cell carcinoma' OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR NSCLC</p> <p>#3 #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
BVS (exceto Medline)	PROPONENTE	-
	Não apresentado.	

PARECERISTAS		5 [14/11/2024]
<p>#1 (mh:("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung") OR mh:("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas") AND mh:("Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas")) OR ((c04.588.894.797.520.109.220.249* OR c08.381.540.140.500* OR c08.785.520.100.220.500*)) OR ((carcinoma pulmonar de não pequenas células) OR (carcinoma de pulmão de células não pequenas) OR (carcinoma de pulmão de não pequenas células) OR (câncer pulmonar de células não pequenas) OR (carcinoma pulmonar de células no pequeñas) OR (carcinoma pulmonar no microcítico) OR (câncer pulmonar de células no pequeñas) OR (câncer de pulmón de células no pequeñas) OR (carcinoma, non small cell lung) OR (carcinomas, non-small-cell lung) OR (lung carcinoma, non-small-cell) OR (lung carcinomas, non-small-cell) OR (non-small-cell lung carcinomas) OR (nonsmall cell lung cancer) OR (non-small-cell lung carcinoma) OR (non small cell lung carcinoma) OR (carcinoma, non-small cell lung) OR (non-small cell lung cancer) OR (non-small cell lung carcinoma) OR NSCLC)</p> <p>#2 (selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO292" OR "LOXO 292" OR retsevmo)</p> <p>#3 #1 AND #2 AND db:("WPRIM") AND instance:"regional"</p>		

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual	<p>“Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas”.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 25].</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[14/11/2024]</p>
ClinicalTrials.gov	<p>“Foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados ao nome do medicamento selpercatinibe para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	<p>Condition: “non-small cell lung cancer” OR NSCLC OR “non-small-cell lung carcinomas” OR “nonsmall cell lung cancer” OR “non-small-cell lung carcinoma” OR “non small cell lung carcinoma” OR “non-small cell lung cancer” OR “non-small cell lung carcinoma” OR NSCLC</p>

	20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 25].	Intervention: selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO292" OR "LOXO 292" OR retsevmo 11 referências [13/11/2024]
WHO/ICTRP	Não realizada.	Condition: "non-small cell lung cancer" OR NSCLC OR "non-small-cell lung carcinomas" OR "nonsmall cell lung cancer" OR "non-small-cell lung carcinoma" OR "non small cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC Intervention: selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO292" OR "LOXO 292" OR retsevmo 4 referências [14/11/2024]
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não realizada.	selpercatinib 0 referências [14/11/2024]
Anais de congresso	Não realizada.	Realizada 0 referências [14/11/2024]

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática. Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente na base de dados LILACS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como <i>ClinicalTrials.gov</i> e <i>WHO/ICTRP</i>, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁴. Diante da evidência limitada encontrada

até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

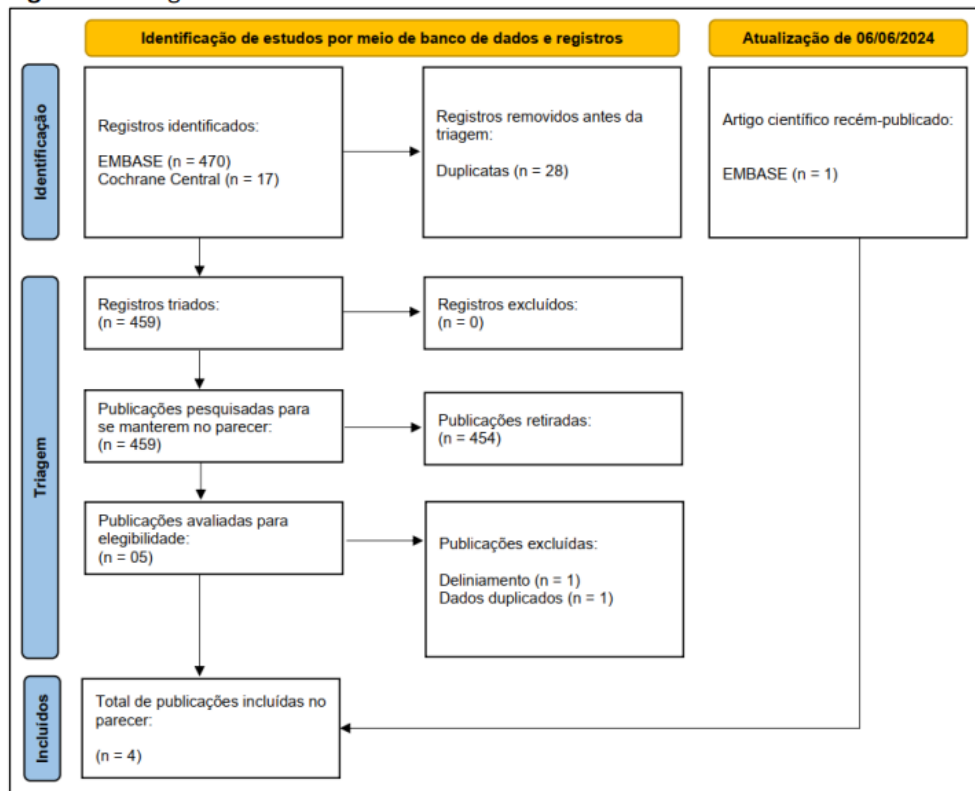
Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Plataforma	<p>“Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos utilizando o gerenciador de referências Rayyan QCRI”</p> <p>“elaboração de tabela de seleção no Microsoft Excel construída especificamente para a presente revisão”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 26].</p>	Adequado	<p>Rayyan</p> <p>https://rayyan.ai/users/sign_in</p>
Revisores envolvidos	Não informado.	Inadequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	Não informado.	Inadequado	Terceiro revisor
Extração de dados			

Crítérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Organização dos dados	<p>" Os dados extraídos foram organizados em planilhas Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA)"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	Adequado	Formulário padronizado em Microsoft Word®
Revisores envolvidos	<p>"Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	Inadequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	<p>"Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, página 27].</p>	Adequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Não foi informado qual o processo de seleção realizado quanto ao número de revisores envolvidos, contudo, foi descrito como foi realizada a extração de dados e a resolução de divergências nesta etapa. Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (<i>Rayyan</i>) e extração dos dados (<i>Word</i>) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

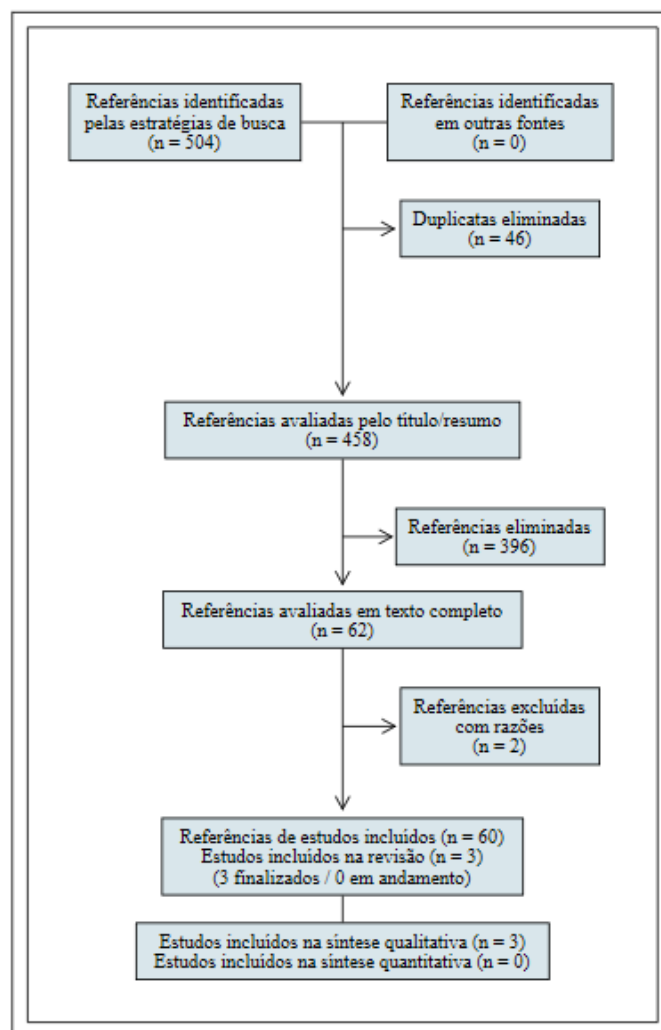
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 3. Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: elaboração própria.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão

O PROPONENTE excluiu dois estudos após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram desenho de estudo e duplicidade de resultados. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, “Apêndice 1: Relação de estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa”.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Lee ATM, Ou SI. LIBRETTO-431: Confirming the Superiority of Selpercatinib to Chemotherapy and the Lack of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced RET Fusion-Positive (RET+) NSCLC, Another Unique Never-Smoker Predominant Molecular Subtype of NSCLC. Lung Cancer (Auckl). 2024 May 23;15:75-80.	Tipo de estudo (comentário em periódico científico)
Stinchcombe TE. Selpercatinib in patients with RET fusion positive non-small cell lung cancer: updated follow-up of the LIBRETTO-001 phase I/II trial. Transl Lung Cancer Res. 2023 Jul 31;12(7):1655-1657.	Tipo de estudo (comentário em periódico científico)

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 12 protocolos de estudos para selpercatinibe; contudo, todos os protocolos que atendem aos critérios de inclusão já foram identificados na revisão sistemática das bases de dados e estão descritos no relatório.	
PARECERISTAS	
Em busca no portal ClinicalTrials.gov e no <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> (ICTRP), foram identificados 23 protocolos de estudos para selpercatinibe; contudo, todos os protocolos que	

atendem aos critérios de inclusão já foram identificados na revisão sistemática das bases de dados e estão descritos no relatório.

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

O PROPONENTE realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov*, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁴. Os PARECERISTAS consideraram, além da *ClinicalTrials.gov*, a base [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#). Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de 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)⁵, LIBRETTO-001 (34 publicações)⁶ e, adicionalmente, o estudo LIBRETTO-231 (06 publicações)⁷. 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.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos para avaliação da eficácia do selpercatinibe.

Drilon et al. (2023)		De Braud et al. (2024)		Zhou et al. (2023)		Pérol et al. (2024)			
Desenho e população									
Protocolo clínico de referência				LIBRETTO-431 (NCT04194944)					
Desenho do estudo		Estudo clínico; aberto de Fase I-II; braço único; para avaliar a eficácia do selpercatinibe em 1ª e 2ª linhas de tratamento		Estudo clínico; aberto de Fase I-II; braço único; para avaliar a eficácia do selpercatinibe em 1ª linha de tratamento		Ensaio clínico randomizado; de Fase III; comparar eficácia e segurança entre selpercatinibe e quimioterapia à base de platina com ou sem pembrolizumabe		Ensaio clínico randomizado; de Fase III; examinar a atividade do selpercatinibe no SNC com foco em seu efeito protetor, em pacientes sem metástases basais no SNC	
Número total de pacientes		316		136*		212²		192⁴	
Critérios de inclusão		Pacientes com 18 anos ou mais; com CPNPC RET+ avançado ou metastático; ECOG de 0 a 2; expectativa de vida ≥ 3 meses; função orgânica adequada; status hematológico adequado; intervalo QT corrigido de ≤ 470 milissegundos		Pacientes com 18 anos ou mais; com CPNPC RET+ avançado ou metastático; ECOG de 0 a 2; expectativa de vida ≥ 3 meses; função orgânica adequada; status hematológico adequado; intervalo QT corrigido de ≤ 470 milissegundos		Pacientes com 18 anos ou mais, com CPNPC RET+ não escamoso em estágio IIIB, IIIC ou IV; que não tenham tido metástase sintomática, nem recebido tratamento sistêmico para doença metastática anteriormente; ECOG de 0 a 2; e função orgânica adequada		Pacientes com 18 anos ou mais, com CPNPC RET+ não escamoso em estágio IIIB, IIIC ou IV; que não tenham tido metástase sintomática, nem recebido tratamento sistêmico para doença metastática anteriormente; ECOG de 0 a 2; e função orgânica adequada	
Identificação de Alteração do Gene RET		Sequenciamento de próxima geração, FISH ou PCR em laboratório certificado		Sequenciamento de próxima geração, FISH ou PCR em laboratório certificado		Sequenciamento de próxima geração ou PCR em laboratório certificado ou testes habilitados pelo patrocinador		Sequenciamento de próxima geração ou PCR em laboratório certificado ou testes habilitados pelo patrocinador	
Medicações									
Intervenção		Análise de dois grupos: Selpercatinibe sem tratamento prévio - 1ª linha (n = 69) e Selpercatinibe após quimioterapia à base de platina - 2ª linha (n = 247)		Selpercatinibe sem tratamento prévio - 1ª linha (n = 68)		Selpercatinibe (n = 129)		Selpercatinibe - sem metástases cerebrais basais (n = 99) Selpercatinibe - com metástases cerebrais basais (n = 21)	
Comparador		-		Quimioterapia à base de platina com/sem pemetrexede e pembrolizumabe para pacientes que ainda não haviam recebido selpercatinibe em 2ª linha e subsequentes (n = 68)		Quimioterapia à base de platina com pemetrexede e pembrolizumabe (n = 83)		Quimioterapia à base de platina com pemetrexede e pembrolizumabe - sem metástases cerebrais basais (n = 51) Quimioterapia à base de platina com pemetrexede e pembrolizumabe - com metástases cerebrais basais (n = 21)	
Duração do estudo									
Data de corte		15/06/2021		13/01/2023		01/05/2023		01/05/2023	
Tempo de seguimento		aproximadamente 19 meses		Pelo menos 24 meses		pelo menos 20 meses		pelo menos 20 meses	
Desfechos analisados e principais resultados									
Desfechos analisados		Desfecho primário: taxa de resposta objetiva (TRO). Desfechos secundários: duração da resposta (DR); sobrevivência livre de progressão (SLP); sobrevida global (SG); segurança		Descontinuação do tratamento (DT); tempo até o próximo tratamento ou morte (TPTM); tempo até a progressão (TP); taxa de resposta objetiva (TRO)		Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG; porcentagem de pacientes com resposta e DR		Desfecho primário: SLP intracraniana. Desfechos secundários: tempo para progressão intracraniana; TRO intracraniana; DR intracraniana	

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
Publicação (Autor, ano)	Zhou et al., 2023	Drilon et al., 2022	Lu et al., 2022
País, cenário	23 países 103 centros	16 países 85 centros	China 15 centros
Desenho	EC randomizado fase 3, aberto, randomizado para selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina e pemetrexede, associada ou não a pembrolizumabe	EC fase I/II, aberto, braço único em pacientes que receberam ou não quimioterapia prévia a base de platina	EC fase II, aberto, braço único em pacientes que receberam ou não quimioterapia prévia a base de platina
População (n)	<p>Adultos com CPNPC não escamoso irressecável estágio IIIB, IIIC ou IV, que não receberam terapia sistêmica prévia e positivo para fusão RET (RET+)</p> <p>Em ambos os grupos, a idade mediana foi acima de 60 anos, aproximadamente 60% com ECOG 1 e 3% com ECOG 2, 68% nunca fumaram e 97% com CPNPC tipo adenocarcinoma; cerca de 20% tinham metástases cerebrais.</p> <p>N = 261 pacientes randomizados e 212 no grupo ITT com pembrolizumabe</p>	<p>Dos pacientes com CPNPC previamente tratados, a idade mediana foi de 61 anos (23 a 81); 60,7% com ECOG 1 e 2,8% com ECOG 2, 66,8% nunca fumaram, 89,5% com CPNPC tipo adenocarcinoma; cerca de 31,2% tinham metástases cerebrais. Apresentavam um uso mediano de 2 terapias sistêmicas prévias, sendo que todos utilizaram terapias a base de platina.</p> <p>Dos pacientes com CPNPC virgens de tratamento, a idade mediana foi de 63 anos (23 a 92); 58% com ECOG 1 e 5,8% com ECOG 2, 69,6% nunca fumaram, 89,9% com CPNPC tipo adenocarcinoma; cerca de 23,2% tinham metástases cerebrais.</p> <p>N=356 (247 CPNPC que receberam previamente quimioterapia a base de platina e 69 pacientes não tratados)</p>	<p>Dos pacientes com CPNPC, a idade mediana foi de 54 anos (26 a 72); 85,1% com ECOG 1 e 4,3% com ECOG 2, 70,2% nunca fumaram, cerca de 36,2% tinham metástases cerebrais. No total, 36 (76,6%) pacientes foram tratados previamente e 11 (23,4%) eram virgens ao tratamento. Ao todo, 34 (72,3%) dos pacientes foram previamente tratados com quimioterapia a base de platina.</p> <p>N=47 com CPNPC</p>
Intervenção	Selpercatinibe (160mg oral 2x/dia, ciclos de 21 dias)	Selpercatinibe (Fase II: 160mg oral 2x/dia ciclos de 28 dias)	Selpercatinibe

Estudo (NCT)	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
			(Fase II: 160mg oral 2x/dia ciclos de 28 dias)
Comparador	Pemetrexede (500 mg/m ² de superfície corporal a cada 3 semanas), com suplementação de vitaminas, juntamente com a opção do investigador de utilizar quimioterapia a base de platina (carboplatina ou cisplatina) associada ou não ao pembrolizumabe (200 mg, ciclos de 21 dias em um máximo de 35 ciclos)	Não se aplica.	Não se aplica.
Desfechos e time point de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> • Primário: • Sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de controle da doença avaliada por central independente • Taxa de resposta completa (TRC) <ul style="list-style-type: none"> • Duração da resposta • Sobrevida global (SG) <ul style="list-style-type: none"> • TRC intracraniana • Duração mediana da resposta intracraniana • Tempo para deterioração dos sintomas pulmonares • Concordância dos resultados do teste RET do laboratório local e do laboratório central 	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Taxa de resposta completa (TRC) <ul style="list-style-type: none"> • Duração da resposta • Sobrevida global (SG) • Duração da resposta para sistema nervoso central <ul style="list-style-type: none"> • Segurança <p>Time point: mediana de acompanhamento de 20 meses</p>	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta completa de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duração da resposta • Tempo para a resposta • Tempo para a melhor resposta • Taxa de benefício clínico • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Taxa de resposta completa (TRC) <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (SG) • Parâmetros farmacocinéticos <ul style="list-style-type: none"> • Segurança <p>Time point: mediana de acompanhamento de 9,7 meses</p>

Estudo (NCT)	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
	<ul style="list-style-type: none"> Tempo mediano para progressão do sistema nervoso central Duração da resposta intracraniana <ul style="list-style-type: none"> Segurança <p><i>Time point:</i> mediana de acompanhamento de 19 meses</p>		
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos; NSCLC em Estágio IIIB-IIIC ou IV confirmado histologicamente e não adequado para cirurgia radical ou radioterapia. ECOG de 0 a 2. Pacientes com metástases cerebrais eram elegíveis se fossem assintomáticos ou estivessem neurologicamente estáveis por pelo menos 2 semanas antes da randomização.</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>Uso de terapia sistêmica prévia para doença avançada e doença cardiovascular ativa, infecções ativas não controladas que requeriam tratamento ou derrame pericárdico ou pleural não controlado relacionado à doença.</p>	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos ou ≥ 12 anos, se permitido por autoridades regulatórias. ECOG de 0 a 2. Pacientes com metástases cerebrais eram elegíveis se fossem, assintomáticos ou neurologicamente estáveis por ≥ 2 semanas</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>Uso de terapia sistêmica prévia para doença avançada e doença cardiovascular ativa, infecções ativas não controladas que requeriam tratamento.</p>	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos. ECOG de 0 a 2, funções hepática, hematológica e renal adequadas. Pacientes com progressão dos tumores ou intolerância a pelo menos uma linha de tratamento com quimioterapia, imunidade inibidores de checkpoint ou quinase multialvo inibidores foram incluídos neste estudo. Pacientes com metástases cerebrais eram elegíveis se fossem, assintomáticos ou neurologicamente estáveis por ≥ 2 semanas</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>tratamento prévio com inibidores seletivos de RET, toxicidades não resolvidas de terapia prévias, infecção conhecida com HIV, história de vírus ativo da hepatite B ou C infecção, Tumor do SNC sintomática primário ou metastático, uso concomitante de medicamentos que</p>

Estudo (NCT)	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
			prolongam intervalo QTc, malignidade secundária ativa, gravidez, e presença de drivers oncogênicos adicionais que podem causar resistência ao selpercatinibe.
Financiamento	Loxo Oncology e Eli Lilly	Loxo Oncology e Eli Lilly	Eli Lilly

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: 'Intenção de Tratar'

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE identificou 4 referências, relacionadas a 2 ensaios clínicos: Drilon et al. (2023) e De Braud et al. (2024) são resultados do LIBRETTO-001 (NCT03157128), estudo clínico aberto de fase I/II (fase I: escalonamento da dose; e fase II: expansão de dose), de braço único e multicêntrico. Zhou et al. (2023) e Pérol et al. (2024) trata-se de resultados publicados do LIBRETTO-431 (NCT04194944), estudo clínico randomizado aberto, de fase III, multicêntrico, que incluiu pacientes brasileiros.
- Os PARECERISTAS incluíram os mesmos estudos incluídos pelo PROPONENTE e, adicionalmente, o estudo LIBRETTO-321 (NCT04280081). Foram identificadas 61 referências, relacionadas aos três ensaios clínicos. As seguintes referências foram descritas pelos PARECERISTAS por apresentarem os dados mais recentes dos desfechos de interesse.
 - São referentes ao LIBRETTO-431: Zhou et al. (2023) como estudo principal e Goto et al. (2023), resumo de congresso com dados de qualidade de vida.
 - São referentes ao LIBRETTO-001: Drilon et al. (2020) como estudo principal, Drilon et al. (2023) como estudo de seguimento, Minchom et al. (2022) com dados de qualidade de vida, e Raez et al. (2024) com dados de segurança de um estudo de seguimento.
 - São referentes ao LIBRETTO-321: Lu et al., (2022) e uma publicação com dados sobre qualidade de vida (Lu et al., 2023).
- O LIBRETTO-431 é um estudo 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 irresssecável ou metastático com fusão do gene RET. Segundo o estudo, devido à incerteza sobre a contribuição da inibição da morte celular programada 1 (PD-1) no NSCLC positivo para fusão RET, a decisão dos pacientes receberem ou não pembrolizumabe foi deixada a critério do pesquisador. Dos 261 pacientes que foram submetidos à randomização, 5 descontinuaram a participação antes do início do tratamento (1 no grupo selpercatinibe e 4 no grupo controle). Como resultado, 256 pacientes receberam pelo menos uma dose de tratamento (158 no grupo selpercatinibe e 98 no grupo controle).
- O PROPONENTE relatou todos os desfechos apresentados do estudo de Zhou et al. (2023) / LIBRETTO-431, sendo que o desfecho sobrevida global não foi relatado visto que os autores

do artigo consideraram os dados imaturos. Os PARECERISTAS apresentaram os dados sobre sobrevida global disponíveis, mesmo que considerados preliminares.

- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (LIBRETTO-431) que o PROPONENTE, contudo, apresentaram os dados de Zhou et al. (2023) e Goto et al. (2023). Os PARECERISTAS não apresentaram o estudo Pérol et al. (2024), também referente aos resultados do ensaio LIBRETTO-431, pois este teve como foco principal avaliar a eficácia intracraniana do selpercatinibe. Adicionalmente, optou-se pela apresentação dos dados de 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).
- O estudo LIBRETTO-001 (NCT03157128) é um estudo clínico aberto de fase I/II (fase I: escalonamento da dose; e fase II: expansão de dose), de braço único e multicêntrico. Ele avaliou pacientes adolescentes e adultos com qualquer tipo de tumor sólido abrigando uma alteração ativadora do RET. Neste RAC serão discutidos somente os pacientes com CPNPC.
- O PROPONENTE relatou os estudos de Drilon et al. (2023) e De Braud et al. (2024) sobre o LIBRETTO-001. Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (LIBRETTO-001) que o PROPONENTE, contudo, apresentaram os dados de Drilon 2020, Drilon 2022, Minchom, 2021 e Raez et al. (2024). Os PARECERISTAS não apresentaram o estudo De Braud et al. (2024), também referente aos resultados do ensaio LIBRETTO-001, pois este é um estudo *post hoc* comparando os resultados entre pacientes com tumores sólidos com alteração RET que foram tratados com selpercatinibe, mas virgens às terapias padrão *versus* aqueles previamente tratados apenas com terapias padrão.
- O estudo LIBRETTO-321 (NCT04280081) é um estudo fase II em pacientes chineses com tumores sólidos avançados, abrigando alterações ativadoras do RET. Neste RAC serão discutidos somente os pacientes com CPNPC. Para este estudo foram descritos os resultados do estudo Lu et al, 2022 e uma publicação com dados sobre qualidade de vida (Lu et al, 2023). Cabe observar que o PROPONENTE não incluiu o LIBRETTO-321.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos nas páginas 28 a 44 do documento 20242000232_PTC - Revisão Sistemática, incluindo dois ensaios clínicos. Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados dos três ensaios clínicos incluídos.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Tabela 7: Desfechos oncológicos avaliados por Drilon et al. 2023, De Braud et al. (2024) e Zhou et al. 2023.

Autor (Ano) / Estudo Clínico de Referência	Drilon et al. (2023) / LIBRETTO-001 (NCT03157128)	De Braud et al. (2024) / LIBRETTO-001 (NCT03157128)	Zhou et al. (2023) / LIBRETTO-431 (NCT04194944)
Grupos	Selpercatinibe (n = 69)	Selpercatinibe com quimioterapia prévia à base de platina (n = 247)	Selpercatinibe (n = 129)
TRO, % (95% IC)	84 (73 - 92)	61 (55 - 67)	85,3
Mediana DT, meses (95% IC); HR (95% IC)	-	-	3,7 (3,0 - 6,0); 0,29 (0,20 - 0,43)
Mediana TPTM, meses (95% IC); HR (95% IC)	-	-	14,6 (10,5 - 16,7); 0,48 (0,32 - 0,71)
Mediana TP, meses (95% IC); HR (95% IC)	-	-	12,5 (8,0 - 16,0); 0,54 (0,37 - 0,78)
Taxas de Respostas N° (%)			
Completa	4 (6)	18 (7)	9 (7)
Parcial	54 (78)	133 (54)	99 (77)
Progressão da doença	3 (4)	7 (3)	2 (2)
Não Avaliado	2 (3)	8 (3)	5 (4)
DR			
N° de Pacientes com Resposta	-	-	108
Mediana, meses (95% IC); HR (95% IC)	20,2 (13,0 até não estimável)	28,6 (20,4 até não estimável)	24,2 (17,9 até não estimável)
Taxa de Censura (%)	55,2	60,9	69
Duração Mediana de Seguimento, meses	20,3	21,2	18,0
SLP			
Morte ou Progressão, N° (%)	29 (42,0)	89 (36,0)	-
Mediana, meses (95% IC); HR (95% IC)	22,0 (13,8 até não estimável)	24,9 (19,3 até não estimável)	24,8 (16,9 até não estimável)
SG			
Mortes, N° (%)	49 (71,0)	169 (68,4)	SG não relatada, dados imaturos, previsão de análise em 2030
Duração Mediana de Seguimento, meses	25,2	26,4	SG não relatada, dados imaturos, previsão de análise em 2030

IC: intervalo de confiança. TRO: taxa de resposta objetiva. DR: duração da resposta. SLP: sobrevivência livre de progressão. SG: sobrevida global. DT: descontinuação do tratamento. TPTM: tempo até o próximo tratamento ou morte. TP: tempo até a progressão. HR: hazard ratio. $p < 0,001$: nível de significância estatística. *valor de p não apresentado.

Tabela 8: Desfechos intracranianos, em pacientes com metástases basais, avaliados por Drilon et al. (2023), Zhou et al. (2023) e Pérol et al. (2024).

Autor (Ano) / Estudo Clínico de Referência	Drilon et al. (2023) / LIBRETTO-001 (NCT03157128)	Zhou et al. (2023) / LIBRETTO-431 (NCT04194944)	Pérol et al. (2024) / LIBRETTO-431 (NCT04194944)				
Grupos	Pacientes com metástase mensurável no SNC (n = 26)*	Selpercatinibe (n = 17)*	Quimioterapia à base de platina com pemetrexede e pembrolizumabe (n = 12)*	Pacientes sem metástases cerebrais basais (n = 150)		Pacientes com metástases cerebrais basais (n = 42)	
				Selpercatinibe (n = 99)	Comparador (n = 51)	Selpercatinibe (n = 21)	Comparador (n = 21)
TRO intracraniana, % (95% IC)	84,6 (65 - 96)	82,4 (56,6 - 96,2)	58,3 (27,7 - 84,8)	-	-	81,0 (58,1 - 94,6)	57,1 (34,0 - 78,2)
Taxas de resposta no SNC, %							
Completa	26,9	35,3	16,7			42,9	33,3
Parcial	57,7	47,1	41,7	-	-	38,1	23,8
Progressão da doença	0	0	8,3			0	9,5
Progressão da doença população total ^a , N° (%); HR (95% IC)	8 (7)	13(18); 0,28 (0,12 - 0,68)					
Taxa de incidência de progressão no SNC em 12 meses, % (95% IC); HR (95% IC)	-	-	-	1,1 (0,1 - 5,2)	14,7 (5,7 - 27,6); 0,17 (0,04 - 0,69)	25,7 (8,8 - 46,7)	33,3 (14,3 - 53,8); 0,61 (0,19 - 1,92)
SLP intracraniana em 12 meses, % (95% IC); HR (95% IC)	-	-	-	91,8 (83,4 - 96,0)	74,7 (54,0 - 87,1); 0,46 (0,18 - 1,18)	63,9 (38,5 - 81,1)	56,1 (28,7 - 76,5); 0,74 (0,28 - 1,97)
Mediana da DR no SNC, meses (95% IC)	9,4 (7,4 - 15,3)	Dados considerados imaturos	Dados considerados imaturos	-	-	-	-
DR no SNC em 12 meses, % (95% IC)	-	76,0 (42,2 - 91,6)	62,5 (14,2 - 89,3)	-	-	80,7 (51,1 - 93,4)	75,8 (30,5 - 93,7)

^a Dos 106 pacientes tratados com selpercatinibe, independentemente de terapia sistêmica anterior, 26 apresentaram metástase mensurável no SNC, no início do estudo, de acordo com RECIST versão 1.1. ^b Dos 192 pacientes com metástase, do grupo 'Intenção de Tratar' com pembrolizumabe, 29 apresentaram metástase mensurável no SNC, no início do estudo, de acordo com RECIST versão 1.1. ^c Considera 120 pacientes tratados com selpercatinibe e 72 pacientes controle, do grupo 'Intenção de Tratar' com pembrolizumabe. IC: intervalo de confiança.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida
LIBRETTO-431 (Zhou, 2023 e Goto, 2023)	<p>Os dados sobre a sobrevida global foram considerados imaturos; apresentando análise interina de 28,6% (50 mortes), com base no número alvo de 175 mortes na população com intenção de tratar.</p> <p><i>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</i></p> <p>HR 0,961; IC 95% 0,503 a 1,853 IC compatível com redução de 50% a um aumento de 85% do risco de morte com o uso de selpercatinibe comparado ao controle</p> <p><i>População total (N=261)</i></p> <p>HR 1,042; IC 95% 0,578 a 1,879 IC compatível com redução de 43% a um aumento de 88% do risco de morte com o uso de selpercatinibe comparado à controle</p> <p>Com aproximadamente 21 meses de tempo mediano de acompanhamento, mais de 76%</p>	<p><i>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</i></p> <p>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.</p> <p>HR 0,46, IC 95% 0,31 a 0,70 IC compatível com redução de 69% a 30% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de selpercatinibe comparado ao controle</p> <p><i>População total (N=261)</i></p> <p>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</p> <p>HR 0,48, IC 95% 0,33 a 0,70 IC compatível com redução de 67% a 30% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de selpercatinibe comparado à controle.</p> <p>(Zhou, 2023)</p>	<p><i>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</i></p> <p>7% (9/129) pacientes no grupo selpercatinibe e 6% (5/83) no grupo controle apresentaram resposta completa.</p> <p>RR = 1,15; IC 95% 0,40 a 3,33 IC compatível com redução de 60% a aumento de 3,3 vezes na taxa de resposta completa no grupo selpercatinibe comparado ao controle.</p> <p><i>População total (N=261)</i></p> <p>8% (12/159) pacientes no grupo selpercatinibe e 5% (5/102) no grupo controle apresentaram resposta completa.</p> <p>RR = 1,53; IC 95% 0,56 a 4,24 IC compatível com redução de 44% a um aumento de 4 vezes da taxa de resposta completa no grupo selpercatinibe comparado ao controle.</p> <p>(Zhou, 2023)</p>	<p><u>NSCLC-SAQ</u></p> <p><u>Diferença minimamente importante</u> <u>≥2 pontos</u></p> <p><i>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</i></p> <p>HR =0,34, IC 95%, 0,20 a 0,55) O risco de agravamento dos sintomas pulmonares — definido como um aumento de 2 ou mais pontos na escala NSCLC-SAQ — foi compatível com redução de 80% a 45% em comparação ao controle. Piora dos sintomas pulmonares no grupo selpercatinibe foi de 30 participantes [23%] vs. 36 [43%] no grupo controle.</p> <p><i>População total (N=261)</i></p> <p>HR =0,34, IC 95%, 0,22 a 0,53) O risco de agravamento dos sintomas pulmonares — definido como um aumento de 2 ou mais pontos na escala NSCLC-SAQ — foi</p>

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida
	dos pacientes em cada grupo ainda estavam vivos na data limite. (Zhou, 2023)			compatível com redução de 78% a 47% em comparação ao controle. (Zhou, 2023)
				<p><i>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</i> <u>QLQ-C30</u> Diferença minimamente importante <u>≥5 pontos</u> HR =0,54, IC 95%, 0,39 a 0,75 IC compatível com um risco de deterioração da qualidade de vida entre 25% e 61% em comparação ao grupo controle</p> <p><u>NSCLC-SAQ</u> Diferença minimamente importante <u>≥2 pontos</u> Valor igual ao estudo de Zhou, 2023 (Goto, 2023)</p>
LIBRETTO-001 (Drilon 2020, Drilon 2022, Minchom, 2021)	<i>Não relatado.</i> (Drilon 2020)	<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=39)</i> Mediana não foi alcançada em um acompanhamento mediano de 9,2 meses</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=105)</i></p>	<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=39)</i> 0% pacientes apresentaram resposta completa.</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=105)</i> 2% pacientes apresentaram resposta completa.</p>	<p><u>QLQ-C30</u> Diferença minimamente importante <u>≥10 pontos</u> Melhorias no estado de saúde global foram observadas entre 66,7% (18/27) dos pacientes virgens de tratamento; 64,1% (25/39) nos em uso de uma terapia prévia e entre</p>

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida
		16,5 meses (IC 95%, 13,7 a NE) em um acompanhamento mediano 13,9 meses (Drilon 2020)	(Drilon 2020)	61% (33/54) os que já haviam recebido mais de 2 terapias. (Minchom, 2021)
	<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=69)</i></p> <p>Em um acompanhamento mediano de 25,2 meses, a SG mediana não foi estimável (taxa de censura de 71%).</p> <p>A proporção estimada de pacientes vivos em 3 anos foi de 57,1% (IC 95%, 35,9 a 73,6)</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=247)</i></p> <p>Em um acompanhamento mediano de 26,4 meses, a SG mediana não foi estimável (taxa de censura de 68,4%).</p> <p>A proporção estimada de pacientes vivos em 3 anos foi de 58,5% (IC 95%, 49,7 a 66,3)</p> <p>(Drilon 2022)</p>	<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=69)</i></p> <p>22,0 meses (IC 95%, 13,8 a NE), com 35% dos pacientes vivos e sem progressão em um acompanhamento mediano de 21,9 meses</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=247)</i></p> <p>24,9 meses (IC 95%, 19,3 a NE), com 38% dos pacientes vivos e sem progressão em um acompanhamento mediano de 24,7 meses</p> <p>(Drilon 2022)</p>	<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=69)</i></p> <p>6% (4/69) pacientes apresentaram resposta completa.</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=247)</i></p> <p>7% (18/247) pacientes apresentaram resposta completa.</p> <p>(Drilon 2022)</p>	
LIBRETTO-321 (Lu 2022 e Lu 2023)	Dados de sobrevivência imaturos. (Lu 2022)	Não estimado. (Lu 2022)	<p><i>População com CPNPC (N=47)</i></p> <p>6,4% (3/47) pacientes apresentaram resposta completa.</p>	<p><i>População com CPNPC (N=47)</i></p> <p><u>QLQ-C30</u></p>

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida
			<p><i>População em 1ª linha de tratamento (N=11)</i></p> <p>18,2% (2/11) pacientes apresentaram resposta completa</p> <p><i>População com tratamento prévio (N=36)</i></p> <p>2,8% (1/36) pacientes apresentaram resposta completa.</p> <p>(Lu 2022)</p>	<p>Diferença minimamente importante <u>≥10 pontos</u></p> <p>Melhorias no estado de saúde global foram observadas entre 47,4% (22/47) dos pacientes com CPNPC</p>

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo. HR: Hazard Ratio; NSCLC-SAQ: NSCLC–Symptom Assessment Questionnaire possui variação de 0 [sem sintomas] a 20 [piores sintomas]. O tempo para o agravamento dos sintomas foram definidos como o tempo desde a data da randomização até a data do primeiro aumento de 2 ou mais pontos na pontuação total do NSCLC-SAQ com uma pontuação aumentada confirmada na próxima avaliação subsequente. QLQ-C30 PF: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 Physical Function gera uma pontuação que varia de 0 a 100. Para Saúde Global/qualidade de vida e escala funcional, uma pontuação alta representa um alto nível de qualidade de vida e funcionalidade, respectivamente. Para a escala de sintomas, uma pontuação alta indica um alto nível de sintomas/problemas.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
LIBRETTO-431 (Zhou, 2023)	<p>Ocorreram 34,8% (55/158) nos pacientes do grupo selpercatinibe e em 23,5% (23/98) no grupo controle.*</p> <p>RR 1,48; IC 95%: 0,98 a 2,25 IC compatível com redução de 2% a aumento de 2 vezes do risco de eventos adversos graves com o uso de selpercatinibe comparado ao controle.</p> <p>A incidência de eventos adversos ≥ 3 grau foram de 70% (111/158) no grupo selpercatinibe e de 57% (56/98) no controle.</p> <p>Eventos adversos fatais ocorreram em 7 pacientes (4,4%) no grupo selpercatinibe e nenhum no grupo controle; as mortes em 2 de 7 pacientes foram considerados pelos investigadores como relacionado ao selpercatinibe.</p> <p>(Zhou, 2023)</p>	<p>Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu 100% (158/158) dos pacientes no grupo selpercatinibe e em 99% (97/98) no grupo controle.</p> <p>RR 1,01; IC 95%: 0,98 a 1,03 IC compatível com redução de 2% a um aumento de 3% do risco de eventos adversos quaisquer com o uso de selpercatinibe comparado ao controle.</p> <p>(Zhou, 2023)</p>
LIBRETTO-001 (Drilon 2020, Drilon 2022 e Raez 2024)	<p><i>População total</i> (n=144)</p> <p>A incidência de eventos adversos ≥ 3 grau foi de 71,9%.</p> <p>Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns relacionados ao tratamento, independente da causa, foram hipertensão (14%), aumento de ALT (13%), aumento de AST (8,10%), hiponatremia (6,0%) e linfopenia (6,0%).</p> <p>Seis eventos adversos de grau 5 (4%) foram observados; incluindo sepse (2 pacientes) e parada cardíaca, múltiplos órgãos síndrome de disfunção, pneumonia e insuficiência respiratória (em 1 paciente cada).</p> <p>Esses eventos foram considerados pelos investigadores como não relacionados ao selpercatinibe.</p> <p>(Drilon 2020)</p> <p><i>População total com NSCLC</i> (n=356)</p>	<p><i>População total</i> (n=144)</p> <p>A incidência de quaisquer eventos adversos foi de 100%.</p> <p>(Drilon 2020)</p> <p><i>População total com NSCLC</i> (n=356)</p>

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
	<p>A incidência de eventos adversos ≥ 3 grau foi de 73,9%.</p> <p>Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns relacionados ao tratamento, independente da causa, foram hipertensão (11,%), aumento de ALT (14,9%), aumento de AST (10,4%), trombocitopenia (5,9%) e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (5,9%).</p> <p>Houve um evento adverso fatal que foi considerado relacionado ao selpercatinibe pelos investigadores em um paciente com câncer de tireoide que morreu por causa de doença respiratória aguda.</p> <p>(Drilon 2022)</p> <p><i>População total com NSCLC</i> (n=362)</p> <p>Em um seguimento de 45,4 meses, a mortalidade devido a eventos adversos em 28 dias após a última dose foi de 5% (N=18) e em mais de 28 dias após a última dose de 1,7% (N=6).</p> <p>(Raez 2024)</p>	<p>A incidência de quaisquer eventos adversos foi de 100%.</p> <p>(Drilon 2022)</p> <p><i>População total com NSCLC</i> (n=362)</p> <p>A incidência de quaisquer eventos adversos foi de 100% em um seguimento de 45,4 meses</p> <p>(Raez 2024)</p>
LIBRETTO-321 (Lu 2022)	<p><i>População com NSCLC e câncer de tireoide</i> (n=77)</p> <p>46 (59,7%) pacientes experimentou pelo menos um evento grau ≥ 3.</p> <p>Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns relacionados ao tratamento foram hipertensão (19,5%), aumento de ALT (15,6%), aumento de AST (15,6%), trombocitopenia (10,4%) e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (7,8%).</p> <p>Pacientes com CPNPC que receberam tratamento prévio com imunoterapia (n=11) ou virgens de tratamento (n = 36) tiveram uma incidência comparável de eventos adversos relacionados ao tratamento (TEAE) de qualquer grau (100% e 97,2%) e grau ≥ 3 (63,6% e 61,1%).</p> <p>Nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento.</p> <p>(Lu 2022)</p>	<p><i>População com NSCLC e câncer de tireoide</i></p> <p>A incidência de quaisquer eventos adversos foi de 97,4% (75/77) um seguimento de 9,7 meses.</p> <p>(Lu 2022)</p>

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção “Certeza no conjunto final das evidências”). * Dados provenientes do material suplementar “Table S4. Summary of Safety”.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma individualizada e narrativa. Os PARECERISTAS, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados.
- 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). 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). 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. Em relação aos desfechos de segurança, a incidência de eventos adversos \geq grau 3 foram de 70% (111/158) no grupo selpercatinibe e de 57% (56/98) no controle. Quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.
- O estudo LIBRETTO-001 é um estudo clínico sem braço comparador. A sobrevida global não foi alcançada. Obteve 35% dos pacientes em primeira linha de tratamento vivos e sem progressão em um acompanhamento mediano de 21,9 meses e 38% entre os pacientes com tratamento prévio em um acompanhamento de 24,7 meses. Estes dados de sobrevida global e SLP podem ser considerados exploratórios visto a ausência de braço comparador. A taxa de resposta completa foi de 6% no grupo selpercatinibe em 1ª linha e 7% no grupo com tratamento prévio. A incidência de eventos adversos \geq grau 3 foi de 71,9%.
- O estudo LIBRETTO-321 é um estudo clínico sem braço comparador. Os dados de SG e SLP são imaturos, segundo os próprios autores do estudo. A taxa de resposta completa foi de 18,2% no grupo selpercatinibe em 1ª linha e 2,8% no grupo com tratamento prévio. Entre a

população com NSCLC e câncer de tireoide, 46 (59,7%) pacientes experimentou pelo menos um evento grau ≥ 3 .

- Para todos os estudos, os dados de qualidade de vida devem ser interpretados com cautela devido ao baixo número de participantes que responderam ao questionário.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Ferramenta	Newcastle-Ottawa Scale, aplicada para estudos clínicos de braço único RoB 2.0 aplicada para ECR	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1)
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado.	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	Não informado	Inadequado.	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale, aplicada para os estudos clínicos de braço único Drilon et al. (2023) e De Braud et al. (2024); e RoB 2.0 aplicada para os estudos de Zhou et al. (2023) e Pérol et al. (2024). Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés com a ferramenta RoB e o estudo foi penalizado principalmente pela falta de mascaramento da equipe/participantes e avaliadores dos desfechos e devido à grande quantidade de perdas.

- 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. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio		LIBRETTO-431	LIBRETTO-001	LIBRETTO-231
Geração da sequência de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients will be randomly assigned to 1 of 2 treatments arms, stratified based on geography (East Asia vs. non-East Asia), brain metastases per investigator assessment (presence vs. absence or unknown), and investigator’s choice of treatment (with or without pembrolizumab).”</p> <p>Justificativa: devido ao fato de ser estudo multicêntrico e ser uma randomização complexa, provavelmente foi realizado um método de geração da sequência randômica adequado.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients were enrolled to LIBRETTO-001, a phase I/II, single-arm, open-label study of selpercatinib in patients with RET-altered cancers.”</p> <p>Justificativa: estudo de braço único</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “This open-label, multicenter, phase II study”.</p> <p>Justificativa: estudo de braço único</p>
Sigilo de alocação		<p>RISCO INCERTO</p> <p>Citação: “Patients will be randomly assigned to 1 of 2 treatments arms, stratified based on geography (East Asia vs. non-East Asia), brain metastases per investigator assessment (presence vs. absence or unknown), and investigator’s choice of treatment (with or without pembrolizumab).”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo não foi descrito no protocolo.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients were enrolled to LIBRETTO-001, a phase I/II, single-arm, open-label study of selpercatinib in patients with RET-altered cancers.”</p> <p>Justificativa: estudo de braço único</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “This open-label, multicenter, phase II study”.</p> <p>Justificativa: estudo de braço único</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Because of differences in treatment administration between the groups, the trial was open label to patients and investigators; however, the sponsor did not review or analyze aggregate data and response assessments or the assessments of disease</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Justificativa: apesar de estudo open label, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe</p>	Não avaliado.

Estudo / domínio		LIBRETTO-431	LIBRETTO-001	LIBRETTO-231
		<p><i>progression conducted by blinded independent central review</i></p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>		
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: estudo não realizou mascaramento dos participantes e equipe.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: estudo open label. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: estudo open label. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Qualquer evento adverso	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: estudo open label. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Taxa de resposta completa	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>
	Qualidade de vida	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima.</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>Citação: "Because of differences in treatment administration between the groups, the trial was open label to patients and investigators; however, the sponsor did not review or analyze aggregate data and response assessments or the assessments of disease progression conducted by blinded independent central review"</i></p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Justificativa: apesar de estudo open label, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe</p>	Não avaliado.

Estudo / domínio		LIBRETTO-431	LIBRETTO-001	LIBRETTO-231
		Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.		
	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO <i>Citação: "Progression-free survival (PFS) as assessed by IRC and Investigator"</i> Justificativa: desfecho avaliado pelo investigador e por um comitê independente.	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe	ALTO RISCO Justificativa: estudo open label. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.	ALTO RISCO Justificativa: estudo open label. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO Justificativa: o método para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.	BAIXO RISCO <i>Citação: "ORR using RECIST 1.1 or RANO, as appropriate for tumor type, as assessed by independent review committee (IRC)."</i> Justificativa: desfecho avaliado pelo investigador e por um comitê independente.	BAIXO RISCO <i>Citação: "The primary endpoint was ORR by IRC, defined as the proportion of patients who achieved a best overall response (BOR) of complete response (CR) or partial response (PR) determined by an IRC of expert radiologists according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1"</i> Justificativa: desfecho avaliado pelo investigador e por um comitê independente.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Sobrevida global	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	Não avaliado

Estudo / domínio		LIBRETTO-431	LIBRETTO-001	LIBRETTO-231
Dados incompletos dos desfechos		Justificativa: análise por intenção de tratar. Dos 261 pacientes submetidos à randomização, 5 descontinuaram a participação antes do início do tratamento (1 no grupo selpercatinibe e 4 no grupo controle)	Justificativa: análise de todos os 355 pacientes incluídos. 1 paciente com NSCLC que recebeu tratamento prévio o tratamento com outro inibidor seletivo do RET não foi incluído.	
	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Justificativa: os dados de segurança consistiram em 356 pacientes com CPNPC	BAIXO RISCO Justificativa: os dados de segurança consistiram em 77 pacientes com CPNPC RET+ e tumor de tireoide com alteração RET
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Justificativa: análise de todos os 355 pacientes incluídos. 1 paciente com NSCLC que recebeu tratamento prévio o tratamento com outro inibidor seletivo do RET não foi incluído.	BAIXO RISCO Justificativa: dos 77 pacientes incluídos e todos os 47 diagnosticados com NSCLC foram incluídos nas análises.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Justificativa: apesar da análise por intenção de tratar, as porcentagens de pacientes com dados censurados devida à falta de dados foi de cerca de 30% em ambos os grupos.	ALTO RISCO Justificativa: entre os 156 pacientes que apresentavam dados de qualidade de vida, somente 28 foram acompanhados até o 13 ciclo do tratamento.	ALTO RISCO Justificativa: entre os 47 pacientes que apresentavam dados de qualidade de vida, somente 4 foram acompanhados até o 13 ciclo do tratamento.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente o protocolo foi registrado de forma prospectiva (NCT04194944) e relatados ao longo das publicações com resultados.	BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente o protocolo foi registrado de forma prospectiva (NCT03157128) e relatados ao longo das publicações com resultados.	BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente o protocolo foi registrado de forma prospectiva (NCT04280081) e relatados ao longo das publicações com resultados.
Outros vieses		BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO

Estudo / domínio	LIBRETTO-431	LIBRETTO-001	LIBRETTO-231
	Justificativa: não foram identificados outros vieses na condução do estudo.	Justificativa: não foram identificados outros vieses na condução do estudo.	Justificativa: não foram identificados outros vieses na condução do estudo.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Tabela 9: Avaliação de risco de viés de Drilon et al. (2023) e De Braud et al. (2024), pela ferramenta Newcastle-Ottawa Scale.

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	Pontuação Geral			Resultado da Avaliação
		Seleção	Comparabilidade	Desfecho	
Drilon et al. (2023)	Clínico; braço único	**	NA	**	Moderado
De Braud et al. (2024)	Clínico; braço único	***	**	***	Baixo

Fonte: elaboração própria.

Figura 4: Avaliação de risco de viés de Zhou et al. (2023) e Pérol et al. (2024), pela ferramenta RoB 2.0.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Zhou et al. (2023)						
Pérol et al. (2024)						

Círculos verdes representam baixo risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos;

D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: elaboração própria.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
LIBRETTO 001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LIBRETTO 321	+	+			+	+	+	+			+	+	+	+			+	+	+	+	+	+
LIBRETTO 431	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do ensaio clínico de braço único LIBRETTO-001 foi realizado de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale. Drilon et al. (2023) recebeu 4 pontos de um total possível de 6, sendo classificado como moderado risco de viés. De maneira geral, o estudo clínico LIBRETTO-431 conduzido por Zhou et al. (2023) foi avaliado como de baixo risco de viés, conforme a aplicação da ferramenta RoB 2.0, devido à identificação de poucas vulnerabilidades.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo LIBRETTO-431 com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (todos os desfechos avaliados), mascaramento de avaliadores (desfechos EA, EAG e qualidade de vida) e dados incompletos (qualidade de vida).

- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo LIBRETTO-001 com alto risco de viés em domínios como randomização, alocação, mascaramento de participantes e equipe (todos desfechos avaliados), mascaramento de avaliadores (desfechos EA, EAG e qualidade de vida) e dados incompletos (qualidade de vida).
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo LIBRETTO-321 com alto risco de viés em domínios como randomização, alocação, mascaramento de participantes e equipe (todos desfechos avaliados), mascaramento de avaliadores (desfechos EA, EAG e qualidade de vida) e dados incompletos (qualidade de vida).

EA: eventos adversos; EAS: eventos adversos graves; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 12: Avaliação da confiança nas estimativas dos tamanhos dos efeitos, de acordo com a metodologia GRADE, referente ao estudo Zhou et al. (2023).

Análise do Nível de Evidência							Sumário de Resultados	
Desfecho	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidênci a indireta	Imprecisão	Viés de publicaçã o	Resultado Nível de Evidência	Selpercati nibe	Quimioterapia à base de platina, pemetrexede, pembrolizumabe
SLP	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	24,8 meses	11,2 meses
TRO	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	108/129 (83.7%)	54/83 (65.1%)
DR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum ^b	⊕⊕⊕○ Moderada	24,2 meses	11,5 meses
Taxa de Resposta Completa	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	9/129 (7.0%)	5/83 (6.0%)
Taxa de Resposta Parcial	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	99/129 (76.7%)	49/83 (59.0%)
Progressão da doença	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	2/129 (1.6%)	5/83 (6.0%)
TRO intracranian a	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	⊕⊕⊕⊕ Alta	82,4%	58,3%
DR intracranian a	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum ^b	⊕⊕⊕○ Moderada	-	-

^aO risco de viés foi considerado não grave e classificado com baixo risco de viés, pela ferramenta RoB 2.0.

^bConsiderado "nenhum", porém pode-se identificar investigadores da empresa patrocinadora no LIBRETTO-431 e dentre os coautores do artigo avaliado, podendo ser indicativo de viés de publicação. ^cIntervalo de confiança não foi alcançado. ^dDados considerados imaturos.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Selpercatinibe para o tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+)						
População: CPNPC localmente avançado ou metastático fusão RET+ em primeira linha de tratamento						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: selpercatinibe						
Comparação: terapias disponíveis na saúde suplementar						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com quimioterapia a base de platina + pemetrexede + pembrolizumabe	Risco no grupo em uso de selpercatinibe				
Sobrevida global	-	-	HR 0.96 (0.50 para 1.85)	212 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do selpercatinibe na sobrevida global quando comparado ao controle
Sobrevida livre de progressão	-	-	HR 0.46 (0.31 para 0.70)	212 (1 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^c	Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle
Eventos adversos graves (população completa)	235 por 1.000	347 por 1.000 (230 para 528)	RR 1.48 (0.98 para 2.25)	256 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^d	Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle
Quaisquer eventos adversos (população completa)	990 por 1.000	1000 por 1.000 (970 para 1000)	RR 1.01 (0.98 para 1.03)	256 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^d	Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle.

						Taxas de ventos semelhantes entre os grupos.
Taxa de resposta completa	60 por 1.000	69 por 1.000 (24 para 201)	RR 1.15 (0.40 para 3.33)	212 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	É incerto o efeito do selpercatinibe na taxa de resposta completa.
Qualidade de vida avaliado com: NSCLC-SAQ (0-20, quanto maior, pior)	-	-	HR 0.34 (0.20 para 0.55)	212 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^f	Selpercatinibe pode reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares quando comparado ao controle

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança.

NSCLC-SAQ: NSCLC–Symptom Assessment Questionnaire possui variação de 0 [sem sintomas] a 20 [piores sintomas]. O tempo para o agravamento dos sintomas foram definidos como o tempo desde a data da randomização até a data do primeiro aumento de 2 ou mais pontos na pontuação total do NSCLC-SAQ com uma pontuação aumentada confirmada na próxima avaliação subsequente. QLQ-C30 PF: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 Physical Function gera uma pontuação que varia de 0 a 100. Para Saúde Global/qualidade de vida e escala funcional, uma pontuação alta representa um alto nível de qualidade de vida e funcionalidade, respectivamente. Para a escala de sintomas, uma pontuação alta indica um alto nível de sintomas/problemas.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação (redução de um nível)

b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento de mortalidade; pequeno tamanho amostral (redução de dois níveis)

c. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação e viés de performance (redução de um nível)

d. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação; risco de viés performance e mensuração (redução de dois níveis).

e. Imprecisão: apesar baixa taxa de eventos, a diferença da taxa de resposta é maior no grupo intervenção quando comparado ao controle. (redução de dois níveis).

f. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação, risco de viés de performance, mensuração e atrito (redução de dois níveis)

Selpercatinibe para o tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+)

População: CPNPC localmente avançado ou metastático fusão RET+ em primeira linha de tratamento

Contexto: ambulatorial

Intervenção: selpercatinibe

Comparação: terapias disponíveis na saúde suplementar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)				
-----------	---------------------------------------	--	--	--	--

	Risco com quimioterapia a base de platina + pemetrexede	Risco no grupo em uso de selpercatinibe	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Sobrevida global	-	-	HR 1.42 (0.58 para 1.87)	261 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do selpercatinibe na sobrevida global quando comparado ao controle
Sobrevida livre de progressão	-	-	HR 0.48 (0.33 para 0.70)	261 (1 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^c	Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle
Eventos adversos graves (população completa)	235 por 1.000	347 por 1.000 (230 para 528)	RR 1.48 (0.98 para 2.25)	256 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^d	Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle
Quaisquer eventos adversos (população completa)	990 por 1.000	1000 por 1.000 (970 para 1000)	RR 1.01 (0.98 para 1.03)	256 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^d	Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle. Taxas de ventos semelhantes entre os grupos.
Taxa de resposta completa	60 por 1.000	69 por 1.000 (24 para 201)	RR 1.53 (0.56 para 4.24)	261 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	É incerto o efeito do selpercatinibe na taxa de resposta completa.
Qualidade de vida avaliado com: NSCLC-SAQ	-	-	HR 0.34 (0.22 para 0.53)	261 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^f	Selpercatinibe pode reduzir o risco de agravamento dos

sintomas pulmonares
quando comparado ao
controle

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança.
NSCLC-SAQ: NSCLC–Symptom Assessment Questionnaire possui variação de 0 [sem sintomas] a 20 [piores sintomas]. O tempo para o agravamento dos sintomas foram definidos como o tempo desde a data da randomização até a data do primeiro aumento de 2 ou mais pontos na pontuação total do NSCLC-SAQ com uma pontuação aumentada confirmada na próxima avaliação subsequente. QLQ-C30 PF: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 Physical Function gera uma pontuação que varia de 0 a 100. Para Saúde Global/qualidade de vida e escala funcional, uma pontuação alta representa um alto nível de qualidade de vida e funcionalidade, respectivamente. Para a escala de sintomas, uma pontuação alta indica um alto nível de sintomas/problemas.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

- a. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação (redução de um nível)
- b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento de mortalidade; pequeno tamanho amostral (redução de dois níveis)
- c. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação e viés de performance (redução de um nível)
- d. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação; risco de viés performance e mensuração (redução de dois níveis).
- e. Imprecisão: apesar baixa taxa de eventos, a diferença da taxa de resposta é maior no grupo intervenção quando comparado ao controle. (redução de dois níveis).
- f. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao sigilo da alocação, risco de viés de performance, mensuração e atrito (redução de dois níveis)

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE realizou a avaliação da qualidade das evidências pelo sistema GRADE para cada um dos estudos incluídos. O PROPONENTE considerou somente o ECR fase 3 LIBRETTO-431. O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era de alta a moderada certeza da evidência devido à imprecisão dos resultados para desfecho duração da resposta. Os PARECERISTAS avaliaram o ECR LIBRETTO-431 e consideraram a evidência de certeza variando de moderada a muito baixa quando comparado selpercatinibe ao uso de quimioterapia a base de platina + pemetrexede associado ou não ao pembrolizumabe. Julgou-se a certeza da evidência como moderada para sobrevida livre de progressão, baixa para eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida, e muito baixa para sobrevida global e taxa de resposta completa.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROponente	Análise da proposta (PARECERISTA)
Sumário da evidência	" A busca na literatura por evidências científicas sobre a eficácia e segurança do selpercatinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC RET+, por meio desta revisão sistemática, resultou em 4 estudos, recentemente publicados. O selpercatinibe, inibidor altamente seletivo do receptor RET tirosina quinase, demonstrou superioridade em comparação à quimioterapia associada ou não à imunoterapia no tratamento de CPNPC RET+ em	As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-431) avaliando selpercatinibe <i>versus</i> 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 <i>versus</i> quimioterapia a base de platina associada ou não ao pembrolizumabe:

	<p>ensaio clínico randomizado de fase 3 (LIBRETTO-431). Em resumo, selpercatinibe apresentou maior taxa de resposta objetiva (84% [IC 95%, 76 – 90] vs. 65% [IC 95%, 54 – 75]), maior sobrevida livre de progressão (24,8 vs. 11,2 meses; HR 0,46; $p < 0,001$) e maior atividade antitumoral para metástases cerebrais 82,4% (IC 95%, 56,6 - 96,2) vs. 58,3% (IC 95%, 27,7 - 84,8), quando comparado ao controle.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 03]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tem efeito incerto na sobrevida global quando comparado ao controle (HR 0,96; IC 95% 0,50 para 1,85 <i>versus</i> quimio+pemetrexede+pembroluzumabe e HR 1,42, IC95% 0,58 para 1,87 <i>versus</i> quimio+pemetrexede; muito baixa certeza da evidência) • Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle (HR 0,46; IC95% 0,31 para 0,70 e HR 0,48, IC95% 0,33 para 0,70; moderada certeza da evidência) • Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 1,48, IC 95% 0,98 para 2,25; baixa certeza da evidência) • Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle (RR 1,01, IC 95% 0,98 para 1,03; baixa certeza da evidência) • É incerto o efeito do selpercatinibe 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)
--	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Pode 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; baixa certeza da evidência)
Limitações	Não apresentada.	Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito.
Conclusões	<p>" Selpercatinibe (Retsevmo®) é um medicamento oral efetivo e apresenta um perfil de segurança favorável no tratamento do CPNPC RET+, estando associado controle da progressão da doença e consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa forma específica da doença."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 03]</p>	<p>As evidências clínicas são oriundas de um ECR fase III (LIBRETTO-431) avaliando selpercatinibe <i>versus</i> quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe; e 2 EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321).</p> <p>LIBRETTO-431 possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados desse ECR indicaram que o selpercatinibe <i>versus</i> quimioterapia a base de platina associada ou não ao pembrolizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tem efeito incerto na sobrevida global quando comparado ao controle (muito baixa certeza da evidência); • Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao

		<p>controle (moderada certeza da evidência);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (baixa certeza da evidência); • Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle (baixa certeza da evidência); • É incerto o efeito do selpercatinibe na taxa de resposta completa (muito baixa certeza da evidência); • Pode reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares (baixa certeza da evidência). <p>Os estudos incluídos neste RAC possuem limitações metodológicas importantes que limitam as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.</p>
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	<i>Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado</i>

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) utilizando um modelo de sobrevida particionada, que foi dividido em três estados de saúde: livre de progressão, progressão da doença e morte. Os desfechos avaliados incluíram sobrevida livre de progressão, sobrevida global, anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) para cada tratamento e a razão de custo-utilidade incremental (RCUI). A análise foi conduzida sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, incorporando dados de eficácia do estudo LIBRETTO-431.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Adequado.
Horizonte temporal	25 anos	Adequado. O PROPONENTE considerou que a

		idade média da população foi de 62,6 anos.
População-alvo	Pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET	Adequado
Tecnologia	Selpercatinibe 160mg duas vezes ao dia	Adequado
Comparador	Pembrolizumabe: 200 mg + Pemetrexede: 500 mg/m ² + Carboplatina: AUC 5 mg/mL/min	Adequado
Taxa de desconto anual	5% ao ano para custo	Adequado
Desfechos de saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global • Custo total médio dos tratamentos • Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos • Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) 	Adequado
Mensuração da efetividade	As estimativas de eficácia para o selpercatinibe são baseadas nos estudos clínicos LIBRETTO-001 e LIBRETTO-431, utilizando resultados da dosagem de 160mg duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias de duração até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. No estudo LIBRETTO-431, o selpercatinibe foi comparado à combinação de imunoterapia com quimioterapia	<p>Inadequado.</p> <p>Não está claro a justificativa para incluir um estudo não mencionado na análise da eficácia como base para a análise econômica. O estudo LIBRETTO-431, que embasou a análise da eficácia, já apresentava uma comparação direta, mas não foi utilizado. Além disso, a MAIC utilizada para corrigir diferenças entre os estudos LIBRETTO-001 e KEYNOTE-189, depende diretamente da</p>

	<p>baseada em platina (pemetrexede + carboplatina ± pembrolizumabe) e o desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão. Como os dados de sobrevida global do estudo LIBRETTO-431 ainda são imaturos e os resultados do braço controle estão influenciados pela troca de tratamento durante o estudo, o PROPONENTE optou por realizar uma comparação indireta utilizando a MAIC. A hazard ratio (HR) obtida por meio de uma análise de ajuste de covariadas (MAIC) desses estudos foi aplicada à SG observada para selpercatinibe no estudo LIBRETTO-001, permitindo estimar a SG do braço com pembrolizumabe + pemetrexede + platina.</p>	<p>qualidade dos dados e da precisão dos ajustes realizados. A MAIC não foi publicada em periódico científico e não é possível reproduzi-la sem os dados individuais dos participantes.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>" O instrumento EQ-5D de 5 níveis (EQ-5D-5L) utilizado no LIBRETTO-431 foi convertido para o EQ-5D-3L"</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _AES]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>A conversão entre versões do EQ-5D é válida, mas o uso de dados nacionais aumentaria a robustez do modelo. No entanto, reconhece-se as dificuldades de encontrar dados na perspectiva nacional.</p>
Estimativa de recursos e custos	<ul style="list-style-type: none"> • Custos com medicamentos: calculado com base no preço de fábrica dos medicamentos, com a inclusão do ICMS de 18%. • Custos de Administração (conforme a Classificação Brasileira 	<p>Adequado</p>

	<p>Hierarquizada de Procedimentos Médicos -CBHPM/ 2023).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Custos de Tratamentos Subsequentemente. • Custos de Monitoramento (incluíram visitas ao oncologista e exames específicos, como o ECG para os pacientes tratados com selpercatinibe, conforme os valores da tabela de custos médicos de 2024. • Custos com Eventos Adversos 	
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado, as análises apresentam análises com valores monetários em reais (R\$).
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado	Adequado
Pressupostos do modelo	<p>“Os desfechos do estudo LIBRETTO-431 foram obtidos em contexto assistencial, portanto, os padrões de mutações RET específicos são representativos da prática clínica e o tamanho de efeito do tratamento é o mesmo, independentemente de qual alteração RET o paciente possua.</p> <p>O custo do tratamento sistêmico subsequente é adotado como independente da sobrevivência pós-progressão, e é aplicado ao modelo como um custo único no momento da progressão. Por questão de simplicidade, isso não foi alterado em pacientes que continuam uso de</p>	<p>Parcialmente adequado</p> <p>Embora o PROPONENTE tenha relatado a opinião de especialistas clínicos de que as estimativas para pacientes com tumores com alterações RET são consideradas razoáveis e que a qualidade de vida relacionada à saúde dessa população pode ser semelhante à observada em pacientes com o mesmo tipo de tumor, tal abordagem acrescenta incerteza à análise, uma vez que essas estimativas podem não refletir de maneira precisa a realidade clínica.</p>

	<p>selpercatinibe além da progressão da doença, o que significa que o custo do tratamento subsequente pode ter sido incorporado no modelo mais cedo que na prática real. Esse é um pressuposto conservador, visto que menos desconto é aplicado a custos de tratamentos subsequentes.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _ AES]</p>	
Métodos analíticos	<p>" A principal fonte de evidências para o uso de selpercatinibe no tratamento do CPNPC RET+ é o estudo LIBRETTO-431 (estudo fase 3, randomizado, comparativo com imunoquimioterapia em combinação à quimioterapia) que demonstrou superioridade do selpercatinibe sobre a imunoquimioterapia em combinação à quimioterapia.”</p> <p>“Sendo o selpercatinibe mais efetivo do que a imunoquimioterapia em combinação à quimioterapia para essa população específica de pessoas com CPNPC RET+, faz-se necessária uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do</p>	<p>Parcialmente adequado</p> <p>O estudo LIBRETTO-431 apresenta dados imaturos sobre sobrevida global e incerteza sobre a mortalidade.</p> <p>.</p>

	documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _AES]	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> • Embora o estudo LIBRETTO-431 forneça dados robustos sobre a eficácia do selpercatinibe em comparação com a imunoquimioterapia, a utilização de dados de utilidade de outras populações (não de pacientes especificamente com CPNPC RET+) introduz um grau de incerteza nos resultados. • A falta de dados sólidos sobre sobrevida global limita a possibilidade de avaliar com precisão o impacto final do tratamento no tempo de vida total do paciente.

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>“O modelo inclui os seguintes custos de saúde: custo de aquisição dos medicamentos, custo da administração dos medicamentos, custos relacionados a intervenções não cirúrgicas e custos relacionados ao manejo de EAs. O custo do teste de diagnóstico genético para a mutação RET não foi incluído no modelo pois atualmente o teste é disponibilizado por um consórcio de indústrias farmacêuticas sem custo adicional, juntamente com um painel de testagem para identificação de outros alvos moleculares específicos. Além disso, dada a necessidade de testagem para a identificação de alvos moleculares específicos para praticamente todos os pacientes com CPNPN em fase avançada, assume-se que esse custo existirá em semelhante proporção e custo nos dois braços do modelo, não sendo, portanto, um custo diferencial entre as estratégias em comparação.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _</p>	Adequado.

	AES]	
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>Os custos dos medicamentos foram contabilizados conforme preço de fábrica com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração do fármaco. A posologia, apresentação e preço dos medicamentos, conforme a tabela CMED 2024, estão apresentados na Tabela 10. O número de doses dos tratamentos para cada período é mostrado na mesma tabela. Essas estimativas são baseadas nas recomendações de bula de cada medicamento conforme ANVISA e estudos publicados em periódicos científicos. Desperdício não foi considerado no modelo. Por se tratar de cápsulas de uso oral, a administração do selpercatinibe não incorre em custos sob o ponto de vista da Saúde Suplementar. O custo de administração intravenosa da imunoterapia e quimioterapia foi estimado pela tabela de CBHPM de 2023.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _ AES]</p>	Adequado.
Análise de sensibilidade	O PROPONENTE apresentou resultado de análise de sensibilidade determinística e probabilística	<p>Adequado.</p> <p>A realização de análises de sensibilidade (determinística e</p>

		probabilística) foi adequada, considerando a incerteza em torno de parâmetros como utilidade de estados de saúde, custo de tratamento e eventos adversos.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.	Não se aplica.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Sem comentários adicionais.

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Tratamento	Custo (R\$)	Utilidade	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	RCUI (R\$/QALY)
Pemetrexede + carboplatina + pembrolizumabe	1.080.817,23	1,86			
Selpercatinibe	2.110.533,73	3,97	1.029.070,02	2,12	486.135,09

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de 25 anos.

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> Os resultados da análise do PROPONENTE mostram que o custo total do tratamento com selpercatinibe foi de R\$ 2.110.533,73, enquanto o custo do tratamento com a combinação de pemetrexede + carboplatina + pembrolizumabe foi de R\$ 1.080.817,23.

- A diferença de custo entre os dois tratamentos foi de R\$ 1.029.070,02. Em termos de utilidade, o selpercatinibe proporcionou um ganho de 2,12 QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade) em comparação com a combinação de quimioterapia e imunoterapia, que gerou 1,86 QALYs.
- A Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) foi estimada em R\$ 486.135,09 por QALY ganho. Isso significa que, para cada QALY adicional alcançado com o uso do selpercatinibe, o custo adicional seria de R\$ 486.135,09. Este valor representa o custo adicional por ano de vida ajustado pela qualidade que o tratamento com selpercatinibe oferece em comparação com o tratamento convencional.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>" o selpercatinibe está associado a um aumento nos custos e em ganhos significativos de saúde quando comparada aos tratamentos usuais. A RCUI de R\$ 482.655 / QALY deve ser considerada com cautela no cenário de decisão, tendo em vista que é relativamente baixo quando comparado a tecnologias já incorporadas para outras condições oncológicas na saúde suplementar.</p> <p>Além disso, importante contextualizar esses resultados com a efetividade clínica observada, o impacto orçamentário e as necessidades ainda não atendidas de pacientes com CPNPC RET+, que carecem de opções terapêuticas mais eficazes e seguras."</p>	Adequado

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _ AES]	
Limitações	<p>“Como limitação, mencionamos a falta de dados de utilidade específicos para a população brasileira com CPNPC RET+, o que nos levou a utilizar parâmetros internacionais disponíveis, adaptados para o cenário local. Essa adaptação, embora metodologicamente válida, pode introduzir incertezas adicionais ao Modelo.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde _ AES]</p>	<p>A sobrevida global foi extrapolada utilizando dados de diferentes estudos, incluindo o LIBRETTO-001 e KEYNOTE-189, por meio da realização de uma MAIC que não foi apresentada na análise de eficácia. A MAIC não foi publicada em periódico científico e não é possível reproduzi-la sem os dados individuais dos participantes.</p> <p>A análise de eventos adversos foi baseada em dados do estudo LIBRETTO-431. Embora as probabilidades de eventos adversos tenham sido ajustadas, a variação nas taxas de eventos adversos pode ter um impacto considerável nos custos e nos desfechos de utilidade, o que não foi totalmente explorado nas análises.</p>
Generalização dos achados	Não apresentado	A generalização dos achados para outras populações pode ser limitada pela falta de dados de utilidade específicos para pacientes brasileiros com CPNPC RET+.
Implicações para a prática		Isso pode introduzir incertezas, principalmente quando se considera a adaptação dos parâmetros internacionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
Não há

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estático
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Selpercatinibe	Adequado	Idem
Comparador	Pembrolizumabe + pemetrexede + platina (45,6% cisplatina e 54,4% carboplatina)	Parcialmente adequado, uma vez que ainda existe a possibilidade de pessoas que não recebem a imunoterapia.	Dois braços comparadores foram adicionados ao estudo: 1) Pembrolizumabe + pemetrexede + platina 2) Platinas. Em relação às platinas, assumiu-se que 50% dos pacientes seriam tratados com cisplatina,

			enquanto os outros 50% receberiam carboplatina.
Cenários	Cenário 1: sem selpercatinibe Cenário 2: com selpercatinibe	Adequado	Cenário 1: atual Cenário 2: Incorporação progressiva selpercatinibe Cenário 3: Análise de sensibilidade, na qual se considerou qualquer tipo de CPNPC.
Participação no mercado	Sem selpercatinibe: Pembrolizumabe + pemetrexede + platina= 100% Com selpercatinibe: <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinibe= 30% no primeiro ano e atinge 70% no quinto ano Pembrolizumabe + pemetrexede + platina= 70% a 30% 	Parcialmente adequado	Sem selpercatinibe: <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumabe + pemetrexede + platina= 95% Platinas= 5% Com selpercatinibe: <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinibe: 25% no primeiro ano e atinge 65% no quinto ano Pembrolizumabe + pemetrexede + platina= 70% no primeiro ano e atinge 34% no quinto ano Platinas= 5% no primeiro ano e atinge 1% no quinto ano.
População			
População	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células	Adequado	Idem

	(CPNPC) avançado e positivo para fusão no gene RET, sem mutação dirigida e sem tratamento prévio		
Cálculo da população elegível	<p>Abordagem epidemiológica, considerando os seguintes parâmetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População total da saúde suplementar (ano 2025) = 51.609.027 - Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes) = 15,06⁹ - Proporção CPNPC (60% adenocarcinoma) = 85%¹⁰ - Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 80%¹⁰ - Proporção com com mutação RET = 2%¹¹ 	Adequado	Os PARECERISTAS realizaram uma análise de sensibilidade, na qual se considerou qualquer tipo de CPNPC (e não apenas adenocarcinomas).
Subgrupos	Foram realizadas análises de sensibilidade por variação de cenários alternativos.	Adequado.	Foi realizada análise de sensibilidade por variação de população (apenas pacientes com adenocarcinoma).

	<ul style="list-style-type: none"> • não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica; • curva de incorporação de selpercatinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos). 		
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	Custo unitário de aquisição extraídos da lista da CMED em junho de 2024. Adotou-se o preço-fábrica (PF) com 18% do ICMS.	Adequado.	Para o custeio de selpercatinibe, considerou-se o Preço de Fábrica com ICMS em 18%.
Componentes e fontes (comparadores)	<p>Custo unitário de aquisição extraídos da lista da CMED em junho de 2024. Adotou-se o preço-fábrica (PF) com 18% do ICMS.</p> <p>Custos de administração aplicados a medicamentos administrados por via endovenosa. Os custos unitários para todas as categorias de administração foram baseados da tabela CBHPM 2020.</p>	Adequado.	<p>Para o custeio dos comparadores, considerou-se o Preço de Fábrica com ICMS em 18%.</p> <p>Devido às incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídas apenas custos diretos relacionados ao procedimento.</p>

Custos associados	<p>Também foram incluídos custos associados a aplicação do primeiro com Pembrolizumabe + pemetrexede + platina, tratamento segunda linha pós Pembrolizumabe + pemetrexede + platina, e tratamento de segunda linha pós selpercatinibe.</p> <p>Não foi considerado custo de administração para selpercatinibe, visto que se trata de administração por via oral.</p>	<p>Incerto.</p> <p>Devido às incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídas apenas custos diretos relacionados ao procedimento.</p>	Sem comentários adicionais
Custos não incluídos	Não citado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.
Ajustes	Não citado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> Não há

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROPONENTE		PARECERISTAS		
Ano	População	Ano	População (com adenocarcinoma)	Análise de Sensibilidade para a População Total
Ano 1	63	Ano 1	63	105
Ano 2	64	Ano 2	63	105
Ano 3	65	Ano 3	63	106
Ano 4	66	Ano 4	64	106
Ano 5	67	Ano 5	64	106
Total	325	Total	317	529
Média anual	65	Média anual	63	106

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE					
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE considerou no modelo o acúmulo de pacientes na população em tratamento por até 2 anos adicionais após o ano de entrada de casos novos, de acordo com o tempo em tratamento. O PROPONENTE não especifica claramente se a proposta abrange todos os pacientes com CPNPC ou apenas aqueles com adenocarcinoma. Por esse motivo, os PARECERISTAS realizaram uma análise de sensibilidade considerando as proporções gerais de CPNPC descritas na literatura, sem ajustá-las especificamente para o subgrupo de pacientes com adenocarcinoma. 					
Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	30%	40%	50%	60%	70%
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	70%	60%	50%	40%	30%

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	95%	95%	95%	95%	95%
Platinas	5%	5%	5%	5%	5%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	25%	35%	45%	55%	65%
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	70%	61%	52%	43%	34%
Platinas	5%	4%	3%	2%	1%

Quadro 33. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	105	106	107	109	110
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	19	40	60	75	92
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	85	72	59	49	39

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	60	60	60	61	61
Platinas	3	3	3	3	3
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	16	22	29	35	42
Pembrolizumabe + pemetrexede + platina	44	39	33	27	22

Platinas	3	3	2	1	1
----------	---	---	---	---	---

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

- O cenário alternativo apresentado pelo PROPONENTE foi considerado a incorporação gradual e linear de selpercatinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 30% de utilização no ano 1 e atingindo 70% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com pembrolizumabe + pemetrexede + platina. Ainda no cenário alternativo, para fim do cálculo de casos remanescentes dos dois anos anteriores ao horizonte da análise, considerou-se uma proporção de utilização de pembrolizumabe + pemetrexede + platina de 100% nos anos 2023 e 2024, com estimativa da proporção ainda em uso de pembrolizumabe + pemetrexede + platina nos anos 2025 e 2026.
- No cenário base proposto, os PARECERISTAS definiram que a combinação de pembrolizumabe, pemetrexede e platina teria uma participação constante de 95% ao longo de todos os anos, enquanto a quimioterapia manteria uma participação estável de 5%. No cenário que considera a incorporação gradual do selpercatinibe, os PARECERISTAS assumem que sua adoção aumentaria progressivamente, começando com 25% no primeiro ano e alcançando 65% no quinto ano. Esse crescimento na participação do selpercatinibe ocorre à medida que a participação da combinação de pembrolizumabe, pemetrexede e platina diminui de 70% no primeiro ano para 34% no quinto ano.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE
Não há

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 37.144,7 60 comprimidos de 80mg (equivale ao consumo/custo mensal)	Adequado.	Idem
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: sem Selpercatinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 545.410.451,57 Alternativo: com Selpercatinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 582.275.138,32	Adequado.	Acumulado em 5 anos Atual: sem Selpercatinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 231.466.295,01 Alternativo: com Selpercatinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 294.164.594,51
Impacto incremental	Acumulado de 5 anos: R\$ 36.864.686,75 (média anual R\$7.372.937,35)	Adequado.	Acumulado de 5 anos: R\$ 62.698.299,51 (média anual R\$ 12.539.659,90)
Caracterização da incerteza	" Foram realizadas análises de sensibilidade por variação de cenários alternativos. Os seguintes cenários foram avaliados: <ul style="list-style-type: none"> • não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica; • curva de incorporação de selpercatinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos). " [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_	Adequado.	Os PARECERISTAS realizaram uma análise de sensibilidade, na qual as proporções relatadas na literatura para o CPNPC não foram ajustadas especificamente para o subgrupo de adenocarcinoma

	20242000232_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]		
--	--	--	--

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Selpercatinibe (40mg)	R\$ 18.572,35	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Selpercatinibe (80mg)	R\$ 37.144,70		Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Pembrolizumabe	R\$ 20.417,23	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Cisplatina	R\$ 255,07	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Carboplatina	R\$ 219,23	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Pemetrexede	R\$ 1.123,72	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Docetaxel *	R\$ 3.930,87	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Ramucirumabe*	R\$ 23.173,68	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Pareceristas			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Selpercatinibe (80mg)	R\$ 37.144,7	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Pembrolizumabe	R\$ 20.417,23	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Cisplatina	R\$ 255,07	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Carboplatina	R\$ 219,23	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Pemetrexede	R\$ 1.123,72	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%

* para tratamento de 2 linha

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
--

- Não há

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROONENTE				
Período	Cenário de Referência	Cenário 1		
1	R\$ 106.454.389,00	R\$ 106.567.284,40		
2	R\$ 107.768.240,01	R\$ 111.353.244,69		
3	R\$ 109.082.090,14	R\$ 117.568.462,29		
4	R\$ 110.395.941,15	R\$ 121.431.925,89		
5	R\$ 111.709.791,28	R\$ 125.354.221,05		
Total	R\$ 545.410.451,57	R\$ 582.275.138,32		
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário de Referência	Cenário 2- Análise de Sensibilidade para a População Total
1	R\$ 45.971.088,88	R\$ 52.360.446,25	R\$ 76.618.481,46	R\$ 87.267.410,42
2	R\$ 46.144.435,08	R\$ 55.590.675,00	R\$ 76.907.391,80	R\$ 92.651.124,99
3	R\$ 46.305.216,14	R\$ 58.827.726,52	R\$ 77.175.360,24	R\$ 98.046.210,86
4	R\$ 46.453.831,00	R\$ 62.069.656,37	R\$ 77.423.051,67	R\$ 103.449.427,28
5	R\$ 46.591.723,90	R\$ 65.316.090,38	R\$ 77.652.873,17	R\$ 108.860.150,63
Total	R\$ 231.466.295,01	R\$ 294.164.594,51	R\$ 385.777.158,34	R\$ 490.274.324,19
Comentários sobre o impacto orçamentário total				

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Período	Cenário 1 – Referência
1	R\$ 112.895,40
2	R\$ 3.585.004,68

3	R\$ 8.486.372,15	
4	R\$ 11.035.984,74	
5	R\$ 13.644.429,77	
Total	R\$ 36.864.686,75	
Médio	R\$ 7.372.937,35	
PARECERISTAS		
Período	População (com adenocarcinoma)	Análise de Sensibilidade para a População Total
1	R\$ 6.389.357,37	R\$ 10.648.928,96
2	R\$ 9.446.239,92	R\$ 15.743.733,19
3	R\$ 12.522.510,37	R\$ 20.870.850,62
4	R\$ 15.615.825,37	R\$ 26.026.375,61
5	R\$ 18.724.366,48	R\$ 31.207.277,46
Total	R\$ 62.698.299,51	R\$ 104.497.165,85
Médio	R\$ 12.539.659,90	R\$ 20.899.433,17

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<ul style="list-style-type: none"> Não há.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	“Na análise do caso-base, a incorporação de selpercatinibe no rol da ANS para a indicação CPNPC RET+ para pacientes sem tratamento prévio resultou em investimento incremental de 112.895,40 reais (incremento de	A reanálise realizada neste relatório indicou que o impacto orçamentário incremental, considerando a disponibilização do selpercatinibe, foi de R\$ 62.698.299,51 em comparação com o cenário atual, ao longo de um

	<p>0,11% no orçamento) no primeiro ano e de 12,44 milhões de reais no ano 5 (incremento de 12,21% no orçamento).</p> <p>O impacto orçamentário total acumulado em 5 anos foi de 36,86 milhões de reais, correspondentes a um incremento total de 6,76% sobre o orçamento do cenário atual (pembrolizumabe + pemetrexede + platina). O impacto orçamentário médio anual foi calculado em R\$ 12,1 milhões.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	<p>horizonte temporal de 5 anos (média anual de R\$ 12.539.659,90).</p>
Limitações	<p>“Existem incerteza a respeito da valoração dos tratamentos subsequentes e somente a segunda linha terapêutica foi considerada no modelo. Essa incerteza foi avaliada em uma análise de sensibilidade que desconsiderou custos com tratamentos de segunda linha, o que resultou em um aumento do impacto orçamentário em 5 anos de 6,7% para 10,5% em relação ao custo do cenário atual. Também existe incerteza a respeito da curva de incorporação de selpercatinibe, que foi considerada no caso-base com uma evolução de 30% até 70% de participação no mercado para a indicação avaliada. Essa incerteza foi</p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise para a generalização dos resultados para a prática.</p>

	<p>avaliada em uma análise de sensibilidade que considerou uma curva de incorporação de selpercatinibe de 50% até 90% da população-alvo, o que resultou em um aumento do impacto orçamentário em 5 anos de 6,7% para 9,9% em relação ao custo do cenário atual.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	
<p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p>	<p>“Este estudo de impacto orçamentário está alinhado com as melhores práticas metodológicas e de acordo com recomendações nacionais e internacionais. Representa um esforço para a obtenção da mais acurada estimativa de impacto orçamentário possível sob a perspectiva da saúde suplementar para a incorporação de selpercatinibe no tratamento de CPNPC RET+ para pacientes sem tratamento prévio.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000232_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	<p>Para que o argumento aborde também as implicações para a prática, seria necessário O PROPONENTE incluir uma discussão sobre como esses achados podem ser aplicados no contexto real da saúde suplementar, considerando os desafios práticos de incorporação do selpercatinibe, como a gestão de custos, o impacto sobre os tratamentos existentes e a adaptação das políticas de saúde para garantir a eficácia do tratamento para pacientes com CPNPC RET+.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

- Não há

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Critério	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	<i>Adequado.</i>

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTAS, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS [acesso em 13/11/2024]
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	<p>“Indicado como opção terapêutica preferencial, em primeira e segunda linhas de CPNPC RET+ metastático em pacientes adultos”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 23].</i></p>	<p>Ano da avaliação: maio, 2022</p> <p>Status: incorporação com condições.</p> <p>Recomenda que o Retevmo seja reembolsado pelos planos públicos de medicamentos para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC RET+, em primeira linha ou após terapia sistêmica, se certas condições forem atendidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Início da terapia para paciente com bom status de desempenho e doença do SNC clinicamente estável ou sem metástases cerebrais - Renovação do uso baseado em resposta avaliada através de exames de imagem e tolerabilidade do paciente - Prescrição realizada por profissional médico especialista e não deve ser dado ou reembolsado se em combinação com outros medicamentos sistêmicos para câncer - Mediante redução de preço - Acesso ao teste genético

		<p>A incorporação foi baseada no estudo LIBRETTO-001.</p> <p>[Selpercatinib (Retevmo)]</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	Não apresentado.	<p>Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>“Indicado como opção terapêutica preferencial, em primeira e segunda linhas, de CPNPC RET+ avançado em pacientes adultos que não tenham sido previamente tratados”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 23]</i></p>	<p>Ano da avaliação: julho, 2023</p> <p>Status: incorporação com acesso gerenciado</p> <p>Recomenda o reembolso de selpercatinibe com acesso gerenciado para o tratamento de CPNPC RET+ somente se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente não tratado previamente - empresa fornece medicamento de acordo com arranjos comerciais, incluindo coleta de dados e nova submissão até 2027. <p>A incorporação foi baseada no estudo LIBRETTO-001 e comparações indiretas.</p> <p>[1 Recommendations Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer Guidance NICE]</p>
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	Não apresentado.	<p>Ano da avaliação: julho, 2024</p> <p>Status: incorporação</p> <p>PBAC recomendou o selpercatinibe para o tratamento de NSCLC RET +, localmente avançado ou metastático, independentemente da linha de terapia. O PBAC considerou que selpercatinibe seria custo-efetivo com</p>

		<p>um ICER de menos de \$ 75.000 por QALY ganho (usando o preço efetivo do pembrolizumabe), consistente com outras terapias direcionadas para NSCLC.</p> <p>A incorporação foi baseada nos estudos LIBRETTO-431, LIBRETTO-001 e comparações indiretas.</p> <p>[SELPERCATINIB Medicine Status Website]</p>
<p>SMC, Escócia</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>" Em 2021, foi indicado para o tratamento de CPNPC RET+ avançado em pacientes adultos que necessitam de terapia sistêmica após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia baseada em platina; Em 2023, foi indicado para o tratamento de CPNPC RET+ avançado em pacientes adultos que não tenham sido previamente tratados"</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000232_PTC - Revisão Sistemática – página 23]</i></p>	<p>Ano da avaliação: novembro, 2023</p> <p>Status: incorporação</p> <p>Recomenda o reembolso de selpercatinibe como monoterapia para o tratamento de NSCLC RET +, não previamente tratados com um inibidor do RET.</p> <p>Foi aceito para uso restrito no NHSScotland provisoriamente, sujeito à avaliação contínua e reavaliação futura.</p> <p>A incorporação foi baseada no estudo LIBRETTO-001 e comparações indiretas.</p> <p>[selpercatinib (Retsevmo)]</p>
<p>HAS, França</p> <p>Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Ano da avaliação: fevereiro, 2023</p> <p>Status: não incorporação</p> <p>Parecer desfavorável ao reembolso, como monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com NSCLC RET +.</p>

		<p>Manutenção do parecer favorável ao reembolso, em terapia de segunda e posterior, como monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos</p> <p>NSCLC RET +.</p> <p>A incorporação foi baseada no estudo LIBRETTO-431.</p> <p>[Haute Autorité de Santé - RETSEVMO (selpercatinib) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)]</p>
--	--	---

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

10.2 Considerações sobre a implementação

A solicitação de incorporação avaliada por este RAC refere-se ao uso do selpercatinibe para tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático que devem ter a confirmação de uma mutação (presença de rearranjos do gene RET) usando um teste de diagnóstico apropriado. Deste modo, a eventual incorporação desta tecnologia deve considerar a capacidade de rastrear esta mutação em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC).

10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do SELPERCATINIBE para tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático fusão RET+ é baseada em um ECR fase III (LIBRETTO-431) e 2 EC fase II (LIBRETTO-001 e LIBRETTO-321). O estudo LIBRETTO-431 possui evidências de certeza moderada a muito baixa. Os resultados desse ECR indicaram que o selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina mais pemetrexede, associada ou não ao pembrolizumabe:

- Tem efeito incerto na sobrevida global quando comparado ao controle (HR 0,96; IC 95% 0,50 para 1,85 *versus* quimio+pemetrexede+pembrolizumabe e HR 1,42, IC95% 0,58 para 1,87 *versus* quimio+pemetrexede; muito baixa certeza da evidência)

- Selpercatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle (HR 0,46; IC95% 0,31 para 0,70 *versus* quimio+pemetrexede+pembroluzumabe e HR 0,48, IC95% 0,33 para 0,70 *versus* quimio+pemetrexede; moderada certeza da evidência)
- Selpercatinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 1,48, IC 95% 0,98 para 2,25; baixa certeza da evidência)
- Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado selpercatinibe ao controle (RR 1,01, IC 95% 0,98 para 1,03; baixa certeza da evidência)
- É incerto o efeito do selpercatinibe na taxa de resposta completa (RR 1,15, IC95% 0,40 para 3,33 *versus* quimio+pemetrexede+pembroluzumabe e RR 1,53, IC95% 0,56 para 4,24 *versus* quimio+pemetrexede; muito baixa certeza da evidência)
- Pode reduzir o risco de agravamento dos sintomas pulmonares (HR 0,34, IC95% 0,20 para 0,55 *versus* quimio+pemetrexede+pembroluzumabe e HR 0,34, IC95% 0,22 para 0,53 *versus* quimio+pemetrexede; baixa certeza da evidência)

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

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. **Estudo LIBRETTO-431**
 - 5.1.Zhou C., Solomon B., HH L, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1839-1850
 - 5.2.Zhou C., Solomon B., M P. Selpercatinib or Chemotherapy in RET Fusion-Positive NSCLC. Reply. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):381-382
 - 5.3.CTIS-506783-14-00. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab (LIBRETTO-431). 2024
 - 5.4.EUCTR-001979-36-CZ. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. 2019

- 5.5. Goto K, Novello S, Garrido Lopez P, et al. 490MO Patient-reported outcomes of first-line selpercatinib versus chemotherapy with or without pembrolizumab in RET fusion-positive advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of LIBRETTO-431. *Annals of Oncology*. 34. S1654-S1655
- 5.6. Goto K, Novello S, Garrido P, et al. Patient-reported outcomes of first-line selpercatinib versus chemotherapy with or without pembrolizumab in ret fusionpositive advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of LIBRETTO-431. *Oncol Res Treat* 2024;47(suppl 1):7–283
- 5.7. Goto K, Wolf J, Elamin Y, et al. FP14.05 LIBRETTO-431: Selpercatinib in Treatment-Naïve Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2021;16(3):S228-S29.
- 5.8. Lilly E, Company. LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2019.
- 5.9. Loong H, Goto K, Elamin Y, et al. LIBRETTO-431: selpercatinib in treatment (Tx)-naïve patients with RET fusion-positive (RET+) non-small cell lung cancer (NSCLC). 2020; *Ann Oncol* 31:S893.
- 5.10. Loong H, Goto K, Solomon B, et al. LBA4 Randomized phase III study of first-line selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. 2023; *Ann Oncol* 34:S1303.
- 5.11. Loong H, Goto K, Solomon B, et al. Randomized phase 3 study of first-line selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *Oncol Res Treat* 2024;47:246.
- 5.12. Loong HHF, Goto K, Elamin YY, et al. LIBRETTO-431: Selpercatinib in treatment (Tx)-naïve patients with RET fusion-positive (RET+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2020;31:S893.
- 5.13. Pérol M., Solomon BJ., K G, et al. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Jul 20;42(21):2500-2505
- 5.14. NCT04194944. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2019
- 5.15. NCT04194944, Eli L, Company Yes 20/06/
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results> NCT, et al. A Study of Selpercatinib

(LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, 2019.

- 5.16. NL-OMON52946. LIBRETTO-431: a Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Pemetrexed Chemotherapy Plus Investigator's Choice of Pembrolizumab in Patients with Advanced, Treatment-Naïve RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2020
- 5.17. Perol M, Goto K, Solomon BJ, et al. Intracranial outcomes of 1L selpercatinib in advanced RET fusion-positive NSCLC: LIBRETTO-431 study. J Clin Oncol 2024;42(16)
- 5.18. Solomon B, Zhou C, Drilon A, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. 2021;17(7):763-73.
- 5.19. Uh M, Perol M, Goto K, et al. Intracranial outcomes of 1L selpercatinib in advanced RET fusion-positive NSCLC: LIBRETTO-431 study. 2024; J Clin Oncol 42(23)
- 5.20. Zhou C, Novello S, Garrido P, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and symptoms in LIBRETTO-431 patients with RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2024;42(16)

6. Estudo LIBRETTO-001

- 6.1. Erratum: Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4941.
- 6.2. Drilon A et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Aug 27;383(9):813-824
- 6.3. Drilon A., et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394
- 6.4. Minchom A, et al. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. Oncologist. 2022 Feb 3;27(1):22-29
- 6.5. Besse B, Drillon A, Solomon B, et al. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): LIBRETTO-001 study. 2021;151:345.
- 6.6. Besse B, Drillon AE, Solomon BJ, et al. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): LIBRETTO-001 study. Swiss Med Wkly 2021;151:345.

- 6.7. Besse B, Drilon AE, Solomon BJ, et al. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients (pts) with RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(15)
- 6.8. CE M, C R, A D, et al. Hypersensitivity Reactions to Selpercatinib Treatment With or Without Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With NSCLC in LIBRETTO-001. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2022;17(6):768-78.
- 6.9. De Miguel Luken MJ, Besse B, Kim YJ, et al. 36P Selpercatinib treatment beyond progression (PD) in RET fusion-positive NSCLC: Association with pattern of PD. *ESMO Open* 2024;9
- 6.10. Drilon AE, Subbiah V, Gautschi O, et al. Durability of Efficacy with Selpercatinib in Patients (pts) with RET Fusion+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Oncol Res Treat* 2022;45:149.
- 6.11. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *J Thorac Oncol* 2019;14(10):S6-S7.
- 6.12. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al. Durability of efficacy with selpercatinib in patients (pts) with ret fusion+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Tumori* 2022;108(4):7-8.
- 6.13. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al. 27P Durability of efficacy and safety with selpercatinib in patients (pts) with RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2022;33:S43.
- 6.14. Drilon AE, Chan J, Sands J, et al. Continuation of selpercatinib beyond progression in RET fusion-positive NSCLC: Data from LIBRETTO-001 study. *Ann Oncol* 2022;33:S999.
- 6.15. Gautschi O, Drilon A, Shao-Weng Tan D, et al. Efficacy and safety with selpercatinib (LOXO-292) by last prior systemic therapy received in patients with RET fusion+ nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *Tumori* 2021;107(2):60-61.
- 6.16. Gautschi O, Drilon A, Solomon B, et al. 35P Final data from phase I/II LIBRETTO-001 trial of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2024;9
- 6.17. Gautschi O, Goto K, Oxnard G, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-fusion+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat* 2020;43:149-50.

- 6.18. Goto K, Gautschi O, Drilon A, et al. MO4-7 Efficacy and safety with selpercatinib in patients with RET fusion+ NSCLC: Analysis by last prior systemic therapy. *Ann Oncol* 2021;32:S297.
- 6.19. Goto K, Oxnard G, Shao-Weng Tan DSW, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-Fusion+ non small-cell lung cancer(NSCLC). *Pneumologie* 2021;75:S42.
- 6.20. Goto K, Oxnard G, Tan DS-W, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-fusion+ non-small-cell lung cancer. *Swiss Med Wkly* 2020;150:7S. doi: doi:
- 6.21. Goto K, Oxnard GR, Tan DS, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with ret-fusion+ non-small-cell lung cancer. *Tumori* 2020;106(2):3-4.
- 6.22. Goto K, Oxnard GR, Tan DS-W, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-fusion+ nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15)
- 6.23. Kang H, Raez LE, Ohe Y, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *Ann Oncol* 2023;34:S470-S71.
- 6.24. Raez LE, Massey AC, Barker SS, Peterson PM, Liming K, Pennell NA. Long-term safety of selpercatinib for Rearranged during transfection (RET)-activated advanced solid tumors in LIBRETTO-001: differing patterns of adverse events over time. *Oncologist*. 2024 Dec 6;29(12):1068-1078.
- 6.25. NCT03157128. A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors With RET Activation (LIBRETTO-001).
- 6.26. McCoach C, Tan DSW, ;, Besse B, et al. Hypersensitivity reactions (HR) to selpercatinib in RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) following immune checkpoint inhibition (CPI). *Ann Oncol* 2020;31:S835-S36.
- 6.27. Minchom AR, Tan DSW, Massarelli E, et al. Exploratory patient-reported outcomes (PROs) among patients with RET-fusion non-small cell lung cancer (NSCLC) in LIBRETTO-001: A phase I/II trial of selpercatinib. *Ann Oncol* 2020;31:S836.
- 6.28. Ohe Y, Subbiah V, Sukrithan V, et al. Updated tumor agnostic efficacy of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumors: LIBRETTO-001 *Annals of Oncology* 35:S1322
- 6.29. Oxnard G, Subbiah V, Park K, et al. Clinical Activity of LOXO-292, a Highly Selective RET Inhibitor, in Patients with RET Fusion+ Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13(10):S349-S50.

- 6.30. Rajaram R, Sholl LM, Dacic S, et al. LIBRETTO-001 cohort 7: A single-arm, phase 2 study of neoadjuvant selpercatinib in patients with resectable stage IB-IIIa RET fusion-positive NSCLC. *J Clin Oncol* 2022;40(16)
- 6.31. Subbiah V, Gainor J, Oxnard G, et al. Intracranial activity of selpercatinib (LOXO-292) in RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients on the LIBRETTO-001 trial. *Tumori* 2021;107(2):60.
- 6.32. Subbiah V et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1261-1273
- 6.33. Subbiah V et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res.* 2021 Aug 1;27(15):4160-4167
- 6.34. Wolf J. Registrational results of libretto-001: A phase 1/2 trial of loxo-292 in patients with RET-fusion-positive lung cancer. *Oncol Res Treat* 2020;43:117.

7. LIBRETTO-321

- 7.1. Erratum: Intracranial Activity of Selpercatinib in Chinese Patients With Advanced RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Phase II LIBRETTO-321 Trial. *JCO Precis Oncol.* 2023 Sep;7:e2300420. doi: 10.1200/PO.23.00420. Erratum for: *JCO Precis Oncol.* 2023 Jun;7:e2200708
- 7.2. Lu S, Cheng Y, Huang D, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: a phase II clinical trial (LIBRETTO-321). *Ther Adv Med Oncol* 2022;14
- 7.3. Lu S, Cheng Y, Huang D, et al. MA02.01 Efficacy and Safety of Selpercatinib in Chinese Patients With RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):S888-S89.
- 7.4. Lu S., Zheng X., Y S, et al. Patient-reported outcomes following selpercatinib treatment in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer and thyroid cancer, and RET-mutant medullary thyroid cancer in the phase II LIBRETTO-321 trial. *Therapeutic advances in medical oncology* 2023;15:17588359231189429.
- 7.5. Lu S., Cheng Y., Huang D., et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: a phase II clinical trial (LIBRETTO-321). *Therapeutic advances in medical oncology* 2022;14:17588359221105020.

- 7.6. Cheng Y., Huang D., J Z, et al. Intracranial Activity of Selpercatinib in Chinese Patients With Advanced RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Phase II LIBRETTO-321 Trial. United States 2023.
8. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2022.
9. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US. JAMA Oncol 2021; 7(12): 1824-32.
10. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. Rev Bras Epidemiol 2014; 17(4): 1001-14.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014 Jul 31;511(7511):543-50. doi: 10.1038/nature13385.