

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Selpercatinibe para indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+), em primeira linha. (UAT 147)**

No dia 23 de janeiro de 2025, na 36ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Selpercatinibe para indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+), em primeira linha.*

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ELI LILLY DO BRASIL LTDA. seguida da apresentação de contrapontos por representantes da UNIMED DO BRASIL. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) e a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e são favoráveis a incorporação da tecnologia UAT 147;
- A Confederação Nacional da Indústria (CNI), o Conselho Nacional de Saúde (CNS) e o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) se manifestam favoráveis à incorporação;
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) concorda com a Unimed do Brasil e não recomenda, no momento, a incorporação do selpercatinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas na forma proposta. A evidência principal, ECR fase III (LIBRETTO-431), que avaliou o selpercatinibe versus quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe, tem efeito incerto quando comparado ao controle (HR 0,96; [IC 95% 0,50-1,85] versus quimio + pemetrexede + pembrolizumabe e HR 1,42;

[IC95% 0,58-1,87] versus quimio+pemetrexede), com certeza moderada a muito baixa. Selpercatinibe também pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 1,48; [IC 95% 0,98-2,25]). Além da incerteza do benefício clínico no desfecho sobrevida global do selpercatinibe, o resultado de custo-utilidade apresentado também parece incerto nos cenários apresentados para a Saúde Suplementar. Ademais, outras agências que incorporaram o selpercatinibe, restringiram seu uso e procederam com a negociação de preço, assim como demandaram a reavaliação programada do medicamento;

- Para o Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) as evidências científicas apresentam clara imaturidade dos dados. Sobrevida Global sem diferença, eventos adversos de GIII ou mais em maior frequência se somam a estudo econômico com muitas incertezas inclusive sobre a taxa de difusão considerada. Mas o que mais chama atenção, é que a tecnologia não foi considerada custo efetiva em nenhuma agência internacional, além do preço proposto para incorporação ser o CMED FULL (preço de registro e regra ANS para submissão) que é de 4 a 15 vezes maior comparado com países de PIB per capita 5 vezes maior, o que obviamente multiplica o esforço, o peso que os indivíduos, as famílias e as empresas tem que fazer para proporcionar acesso aos beneficiários brasileiros. Isto limita o acesso aos beneficiários, desperdiça valiosos recursos financeiros de forma incompreensível. Precisamos discutir preço de incorporação, ter algum tipo LCE (com variantes positivos) da mesma forma que ocorre em todas as agências mundiais relevantes e na própria CONITEC;
- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contra a incorporação do selpercatinibe no tratamento do CNPC RET+, vistas a imaturidade de dados e as incertezas do único estudo disponível introduzidas principalmente pelas diferenças não compensadas entre as populações dos braços do estudo que resultam em incerteza da magnitude de benefícios em SLP encontrados. Assim o impacto orçamentário incremental de uma eventual incorporação será muito elevado sem garantias de benefícios clínicos proporcionais. Ainda o novo tratamento tem carga elevada de eventos adversos graves, superior à taxa de eventos adversos graves do tratamento convencional incluindo QT+ Pembro;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) segue o posicionamento contrário à incorporação, conforme argumentações apresentadas pela Unimed do Brasil;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Pessoas com Deficiências, Doenças Graves e Raras (AFAG) é favorável à tecnologia UAT 147 - Selpercatinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células com fusão RET positiva (CPNPC RET+). Os estudos indicam que o medicamento pode melhorar a sobrevida livre de progressão e reduzir sintomas pulmonares. Para o paciente com uma doença grave e mutação ultra rara, um medicamento oral como o Selpercatinibe oferece maior conforto ao paciente, permitindo uma abordagem menos invasiva e mais prática no tratamento, o que contribui para a qualidade de vida. Como destacou Luciana, do Oncoguia, ao tratarmos de doenças graves,

é fundamental olhar para o ser humano por trás da doença, considerando não só os aspectos clínicos e econômicos, mas também o impacto emocional e psicológico, oferecendo aos pacientes um tratamento que possa melhorar sua vida de forma integral;

- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda, neste momento, a não incorporação do selpercatinibe para o tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático fusão RET positivo (RET+) - UAT 147. As evidências científicas disponíveis ainda não são suficientes e apresentam incertezas quanto ao alcance de desfechos clínicos relevantes como aumento da sobrevida global e melhora da qualidade de vida, considerando as limitações metodológicas inerentes aos estudos apresentados. Aspectos como a toxicidade da tecnologia e o custo da tecnologia também foram considerados;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOOG) acompanha o entendimento da Unimed e da Abramge, sendo desfavorável a incorporação;
- Conselho Federal de Psicologia (CFP) é desfavorável à incorporação.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

# Conflito de Interesse

Dra. Milena Perez Mak (CRM: SP 125.006)

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro os seguintes potenciais conflitos de interesse:

Participo de Pesquisa Clínica, Palestrante convidado e Consultor para: AstraZeneca, Bayer, Lilly, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Takeda

# UAT147 – selpercatinibe

Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+), em primeira linha.

Dra. Milena Perez Mak (CRM: SP 125.006)  
Fabiana Santiago

36<sup>a</sup> Reunião Técnica da COSAÚDE | 23 de janeiro de 2025

*Lilly*

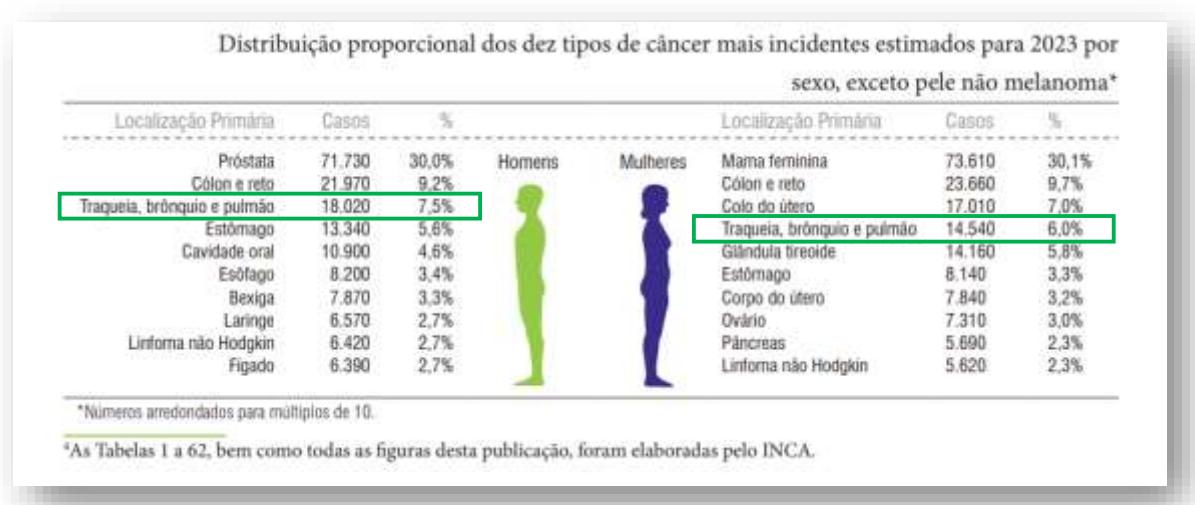
PP-SE-BR-0149.Janeiro/2025

# Descrição do problema de saúde

## Câncer de Pulmão

O número estimado de casos novos de **câncer de traqueia, brônquios e pulmão** para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de **32.560 casos**, correspondendo ao risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo **18.020 em homens** e **14.540 em mulheres**.<sup>1</sup>

Os cânceres de traqueia, brônquio e pulmão ocupam a **quarta posição** entre os tipos de câncer **mais frequentes**.<sup>1</sup>



O câncer de pulmão é a **principal causa de morte por câncer** no mundo<sup>2</sup>

18%

sobrevida relativa em 5 anos<sup>4</sup>

56%

sobrevida média em 5 anos dos pacientes com **doença em estágio inicial** (cerca de 15%)<sup>4</sup>

8%

sobrevida média em 5 anos dos pacientes com **doença metastática**<sup>4</sup>

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Números de Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 16 jan. 2025.

2. Zhang J, et al. Ann Cancer Epidemiol 2021;54.

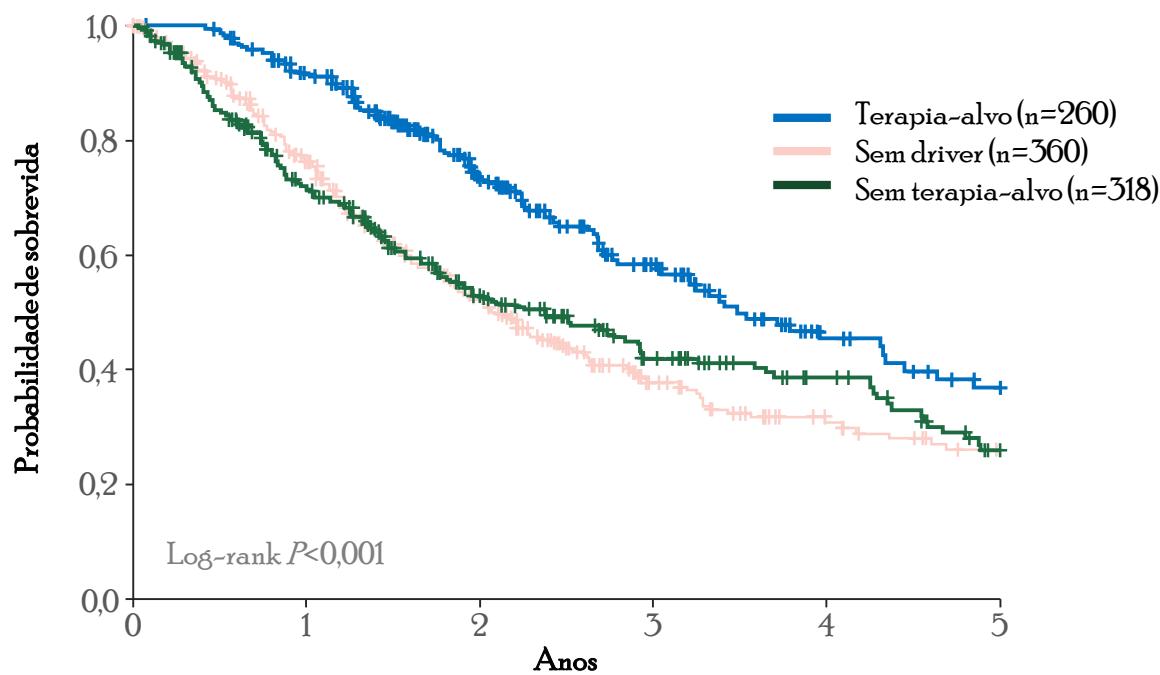
3. Wood R, et al. BMC Cancer. 2019;19:2014.

4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de Pulmão. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>. Acesso em: 16 jan. 2025.

# A importância da definição do perfil molecular

A definição do perfil molecular e as terapias-alvo levam a melhores desfechos para os pacientes<sup>1,2</sup>

Há melhora da sobrevida em pacientes com CPNPC\* e uma mutação driver oncogênica açãoável identificada<sup>1</sup>



\*Adenocarcinoma de pulmão.  
CPNPC: câncer de pulmão de não-pequenas células.



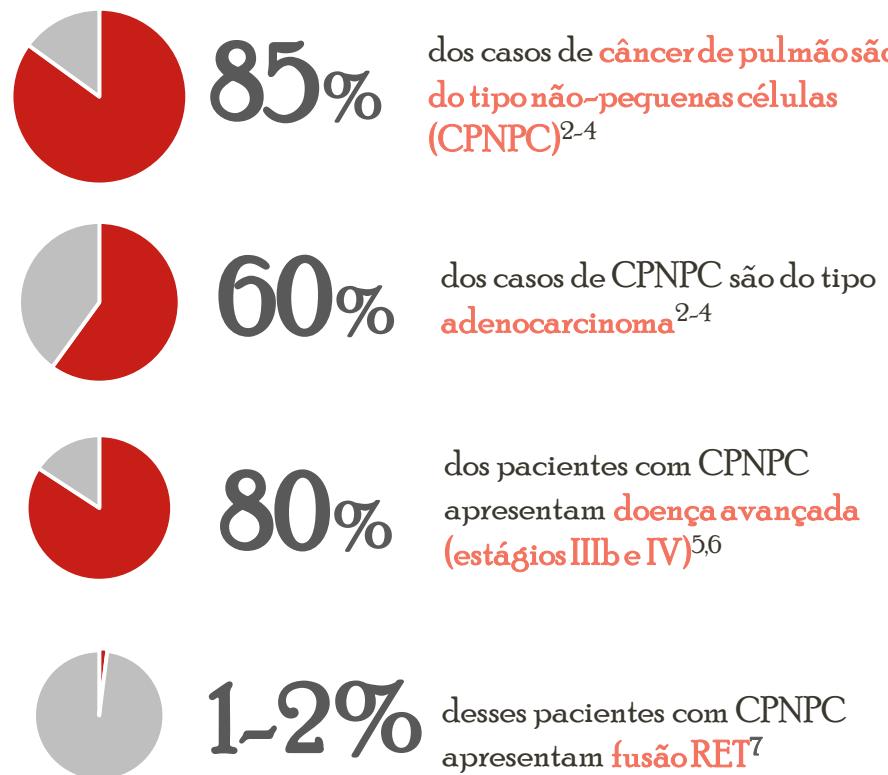
Diretrizes internacionais e nacionais recomendam que um painel molecular amplo seja realizado ao diagnóstico de CPNPC, abrangendo biomarcadores como EGFR, ALK, ROS, BRAF, NTRK1-3 e RET.<sup>2-4</sup>



O consenso na recomendação se fundamenta na identificação de pacientes que se beneficiariam de terapias-alvo, associadas a desfechos mais favoráveis.<sup>1</sup>

# Descrição do problema de saúde

Epidemiologia do câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC), localmente avançado ou metastático, positivo para a fusão RET



No caso do CPNPC, o diagnóstico positivo para fusão RET tende a ocorrer em indivíduos não fumantes.<sup>7</sup>



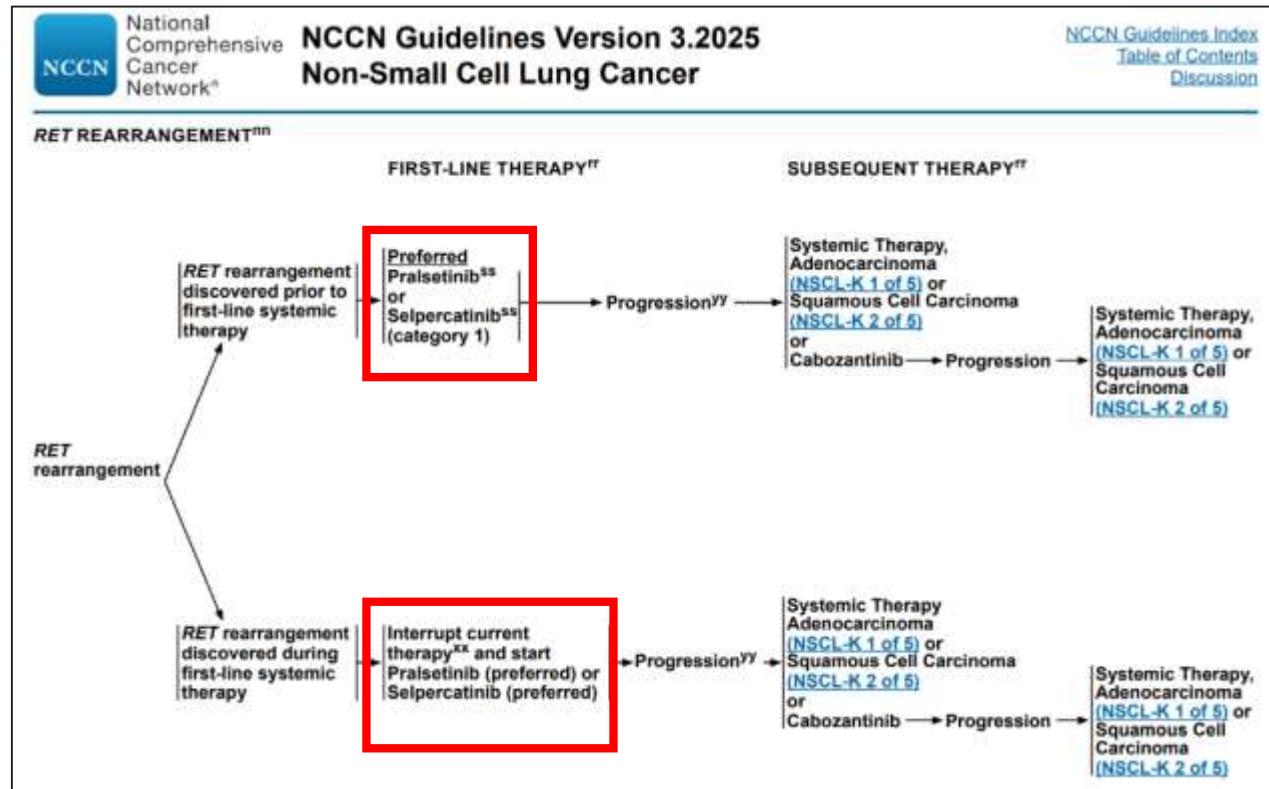
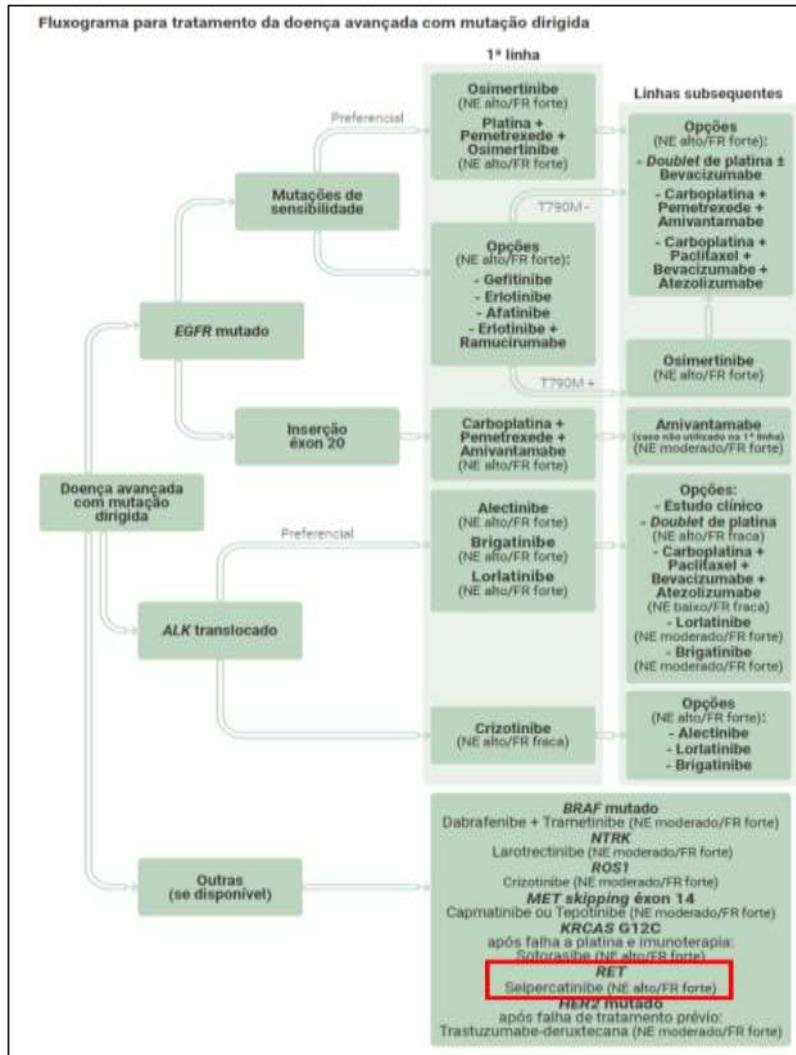
O diagnóstico com a fusão RET pode estar associado a um pior prognóstico, com maior risco de metástase cerebral, se comparado às alterações moleculares mais comuns.<sup>8-10</sup>

1. INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022. 2. Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saude* 2018; 10(2): 86-106. 91-98. 3. 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): 1824-324. 4. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; 32(4): 669-925. 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): 1001-146. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol* 2018; 44(1): 55-64. 7. Andriani F, Mosca M, Galvani L, et al. Non-small-cell lung cancer: how to manage RET-positive disease. *Drugs Context*. 2022;11:1-12. doi:10.7373/dic.2022-1-58. Kumar A, Kumar A. Non-small-cell lung cancer-associated gene mutations and inhibitors. *Advances in Cancer Biology - Metastasis*. 2022;6:100076. doi:10.1016/j.adcanc.2022.100076. 9. Lindeman NI, Cagle PT, Asiner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2018;20(2):129-159. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.11.004. 10. Araghi M, Mannani R, Heidarnejad maleki A, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):162. doi:10.1186/s12935-023-02990-y

# Diretrizes de tratamento oncológico

## Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)<sup>1</sup>

# National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>2</sup>



# Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde

O reembolso de selpercatinibe para o tratamento de CPNPCRET+ está recomendado pelas principais agências de ATS<sup>1-4</sup>

## Indicação



CDA – Canada's Drug Agency<sup>1</sup>

Indicado como monoterapia para o tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células metastático positivo para fusão RET em pacientes adultos que **nunca receberam nenhum tratamento contra o câncer** ou que **já tiveram tratamento anterior contra o câncer**.<sup>1</sup>



NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)<sup>2</sup>

Indicado como monoterapia para o tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células metastático positivo para fusão RET em pacientes adultos que **nunca receberam nenhum tratamento contra o câncer** ou que **já tiveram tratamento anterior contra o câncer**.<sup>2</sup>



SMC – Scottish Medicines Consortium (Escócia)<sup>3</sup>

Indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com câncer de pulmão não-pequenas células avançado positivo para fusão RET **que não foram previamente tratados com um inibidor de RET** ou que necessitam de terapia sistêmica **após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia à base de platina**.<sup>3</sup>



HAS – Haute Autorité de Santé (França)<sup>4</sup>

Indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com câncer de pulmão não-pequenas células avançado positivo para fusão RET, que não foram previamente tratados com um inibidor de RET. A aprovação inclui tanto o tratamento de primeira linha quanto o de segunda linha e subsequente.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CDA. Reimbursement Review. 2022. Accessed January 2, 2025. <https://www.cda-amc.ca/selpercatinib> <sup>2</sup> <sup>2</sup> NICE. Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom. 2023. Accessed June 2, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA911/chapter/1-Recommendations> <sup>3</sup> SMC. Medicines advice. Selpercatinib. Scottish Medicines Consortium. United Kingdom. 2023. Accessed June 2, 2024. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/> <sup>4</sup> HAS. Selpercatinib. Accessed January, 2025. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3272191/en/retsevmo-selpercatinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272191/en/retsevmo-selpercatinib)

# Proposta de incorporação à DUT 64

## Terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer

Atualmente, a DUT 64 (RN nº 465/2021)<sup>1</sup>, contempla inibidores de tirosina quinase, voltados para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutações como ALK, EGFR e exons 19 e 21.

A presente proposta consiste em incluir o selpercatinibe (Retsevmo<sup>®</sup>) na já existente DUT 64, conforme destacado.

Localização	Redação (Substância/Indicação)
Pulmão	<ul style="list-style-type: none"><li>• Afatinibe - Primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidermóide (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.</li><li>• Alectinibe - Tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).</li><li>• Brigatinibe - Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em primeira linha (Incluído pela RN nº 536, a partir de 06/05/2022).</li><li>• Crizotinibe - Tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).</li><li>• Erlotinibe - Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos exons 19 ou 21.</li><li>• Gefitinibe - Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos exons 19 ou 21.</li><li>• Lorlatinibe - Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em primeira linha (Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022).</li><li>• Osimertinibe - Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do exon 19 ou de substituição do exon 21 (L858R) dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs) / Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções do exon 19 ou de substituição do exon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) (Incluído pela RN nº 603, a partir de 02/05/2024).</li><li>• <b>Selpercatinibe - Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+).</b></li></ul>

1. ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2021: anexo II diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília. 2021. Accessed May 9, 2024. [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_TEAL.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEAL.pdf)

# Descrição da linha de cuidado

Proposta de incorporação considerando atual cenário no Sistema de Saúde Suplementar

ATUAL

Paciente adulto diagnosticado com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com fusão no gene RET

**carboplatina (AUC 5) ou cisplatina (75mg/ m<sup>2</sup>) + pemetrexede (500mg/ m<sup>2</sup>) +/ - pembrolizumabe (200mg)\***

PROPOSTA

Paciente adulto diagnosticado com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com fusão no gene RET

**selpercatinibe (160mg – 2x ao dia)**



A infraestrutura disponível no Sistema de Saúde Suplementar é suficiente para suportar a implementação e operação da nova tecnologia

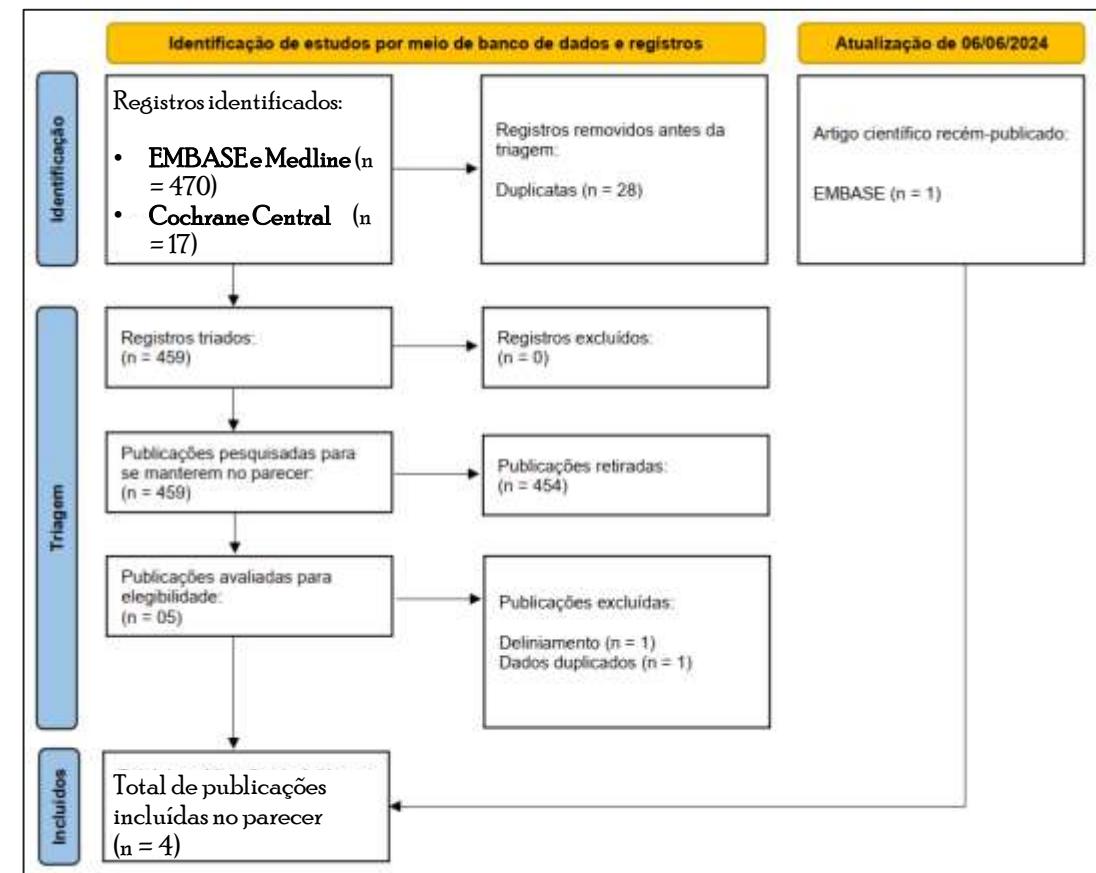
# Revisão sistemática da literatura

## Pergunta PICO

**Pergunta:** O selpercatinibe é eficaz e seguro no tratamento de CPNPC RET+, quando comparado à imunoterapia e/ou quimioterapia?

ELEMENTO DA PERGUNTA	DESCRÍÇÃO
<b>P</b> População	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)
<b>I</b> Intervenção	Selpercatinibe
<b>C</b> Comparador	Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas (platina, pemetrexede e pembrolizumabe)
<b>O</b> Desfecho	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de resposta no SNC, duração da resposta, taxa de censura, eventos adversos grau $\geq 3$
<b>S</b> Estudos	Ensaios clínicos randomizados Ensaios clínicos de braço único Estudos observacionais comparativos Estudos observacionais não comparativos

## Fluxograma de inclusão de estudos<sup>1</sup>



# Revisão sistemática da literatura

## Estudos incluídos



4 publicações, referentes a 2 estudos

- Drilon et al. (2023)<sup>1</sup> e De Braud et al. (2024)<sup>2</sup> são referentes ao 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)<sup>3</sup> e Pérol et al. (2024)<sup>4</sup> tratam-se de resultados publicados do LIBRETTO-431 (NCT04194944), estudo clínico randomizado aberto, de fase III, multicêntrico, que incluiu pacientes brasileiros e investigadores da Eli Lilly do Brasil.

## Avaliação do risco de viés

Publicações: Zhou et al. (2023)<sup>3</sup> e Pérol et al. (2024)<sup>4</sup>

Estudo: LIBRETTO-431

Ferramenta utilizada: RoB 2.0

Resultados:

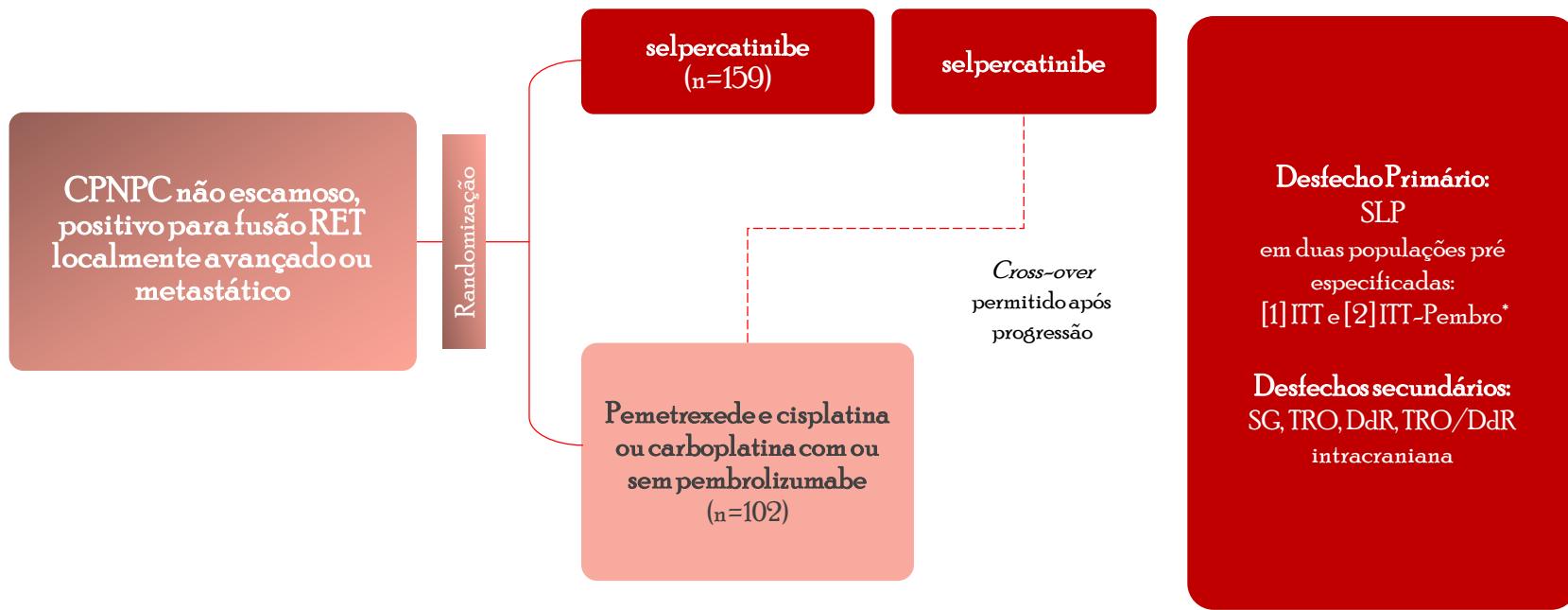
Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Zhou et al. (2023)	+	+	+	+	+	+
Pérol et al. (2024)	+	+	+	+	+	+

Todas as publicações oriundas do estudo LIBRETTO-431 possuem **baixo risco de viés**

1. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(2):385–394. doi:10.1200/JCO.2200393. 2. De Braud F, Deschler-Baier B, Morris JC, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Selpercatinib versus Standard Therapies in Patients with RET-Activated Cancers: An Exploratory Interpatient Analysis of LIBRETTO-001. *Cancers (Basel)*. 2024;16(1):40. doi:10.3390/cancers16010140. 3. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(20):1839–1850. doi:10.1056/NEJMoa2309457. 4. Pérol M, Solomon BJ, Goto K, et al. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Published online June 3, 2024. doi:10.1200/JCO.24.00724

# LIBRETTO-431 – Desenho de estudo

Um ensaio randomizado, global, aberto, de fase III na primeira linha de tratamento de CPNPC avançado ou metastático (n=261)<sup>1-4</sup>



## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- CPNPC localmente avançado ou metastático não tratado previamente com terapia sistêmica
- Positivo para fusão de RET
- PS ECOG 0-2
- Função orgânica adequada
- Com ou sem metástase cerebral (pacientes com metástase cerebral eram elegíveis caso estivessem assintomáticos e neurologicamente estáveis por pelo menos 2 semanas antes da randomização).

## FATORES DE ESTRATIFICAÇÃO

- Geografia
- Presença de metástase cerebral
- Intenção de tratar com ou sem pembrolizumabe

\*Pacientes que os investigadores tinham intenção de tratar com pembrolizumabe (ITT-pembro), incluindo 129 pacientes randomizados para selpercatinibe e 83 pacientes randomizados para pembrolizumabe + quimioterapia

DdR: duração de resposta; PS ECOG: Status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intenção de tratar; CPNP: câncer de pulmão de células não pequenas; ORR: taxa de resposta global; SG=Sobrevida Global; SLP: sobrevida livre de progressão; RET: reorganizado durante a transfeção

1. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1839-50. 2. Supplement to: Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1839-50. 3. Loong HH, Goto K, Solomon BJ, et al. Randomized phase 3 study of first-line selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. Presented at: 2023 ESMO Congress; October 20-24, 2023, Madrid, Spain. 4. Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2021;17(7):763-773

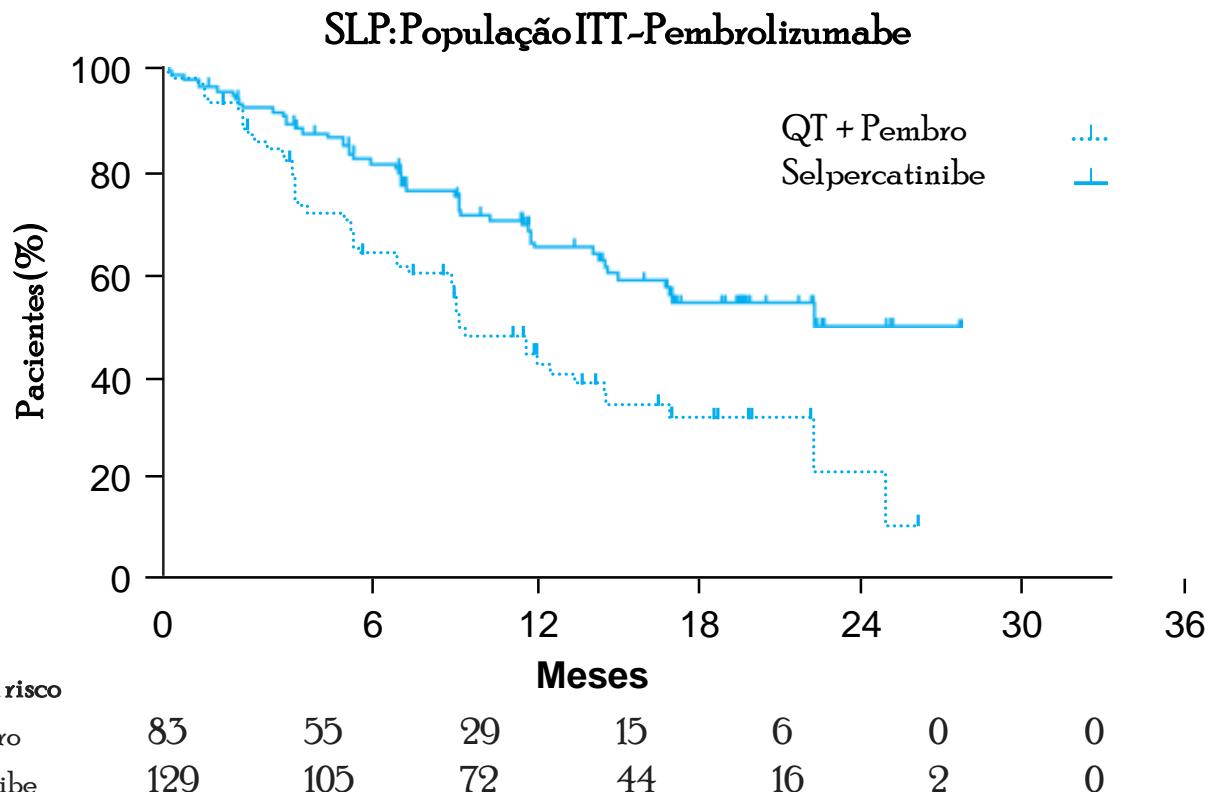
# LIBRETTO-431 – Eficácia

SLP – População ITT-Pembrolizumabe

Taxas de resposta	QT + Pembro (n=83)	Selpercatinibe (n=129)
Estimativa mediana SLP, meses (IC 95%)	11.17 (8.77-16.76)	24.84 (16.89-NE)
HR (IC 95%), estratificado*		0.465 (0.309-0.699)
Tempo Follow-up, mediana meses. (IC 95%)	18.86 (14.16-22.34)	19.38 (16.72-19.71)
Pacientes censurados, n (%)	34 (41.0)	80 (62.0)



**53%**  
Redução do  
risco de  
progressão ou  
morte



\*Estratificado por geografia (Leste Asiático vs. não Leste Asiático)–IWRs, metástases cerebrais (presença ou ausência/desconhecido)–IWRs, e ITT do investigador com pembrolizumabe–IWRs (apenas para a população ITT-Pembro).

QT=quimioterapia; HR=razão de risco; IWRs=sistemas interativos de resposta na web; NE=não estimável; SLP=sobrevida livre de progressão.

Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1839-50

# LIBRETTO-431 – Eficácia

## Desfechos sistêmicos

	Selpercatinibe (N=129)	Controle (N=83)
TRO %	83.7	65.1
DdR mediana, meses (IC 95%)	24.2 (17.9, NE)	11.5 (9.7, 23.3)

Sobrevida Global imatura (taxa de censura ~80%) e corroborada pelo crossover (75% de taxa de eficácia)<sup>1</sup>.  
HR 0.961 (95% IC: 0.503, 1.835)

## Desfechos intracranianos

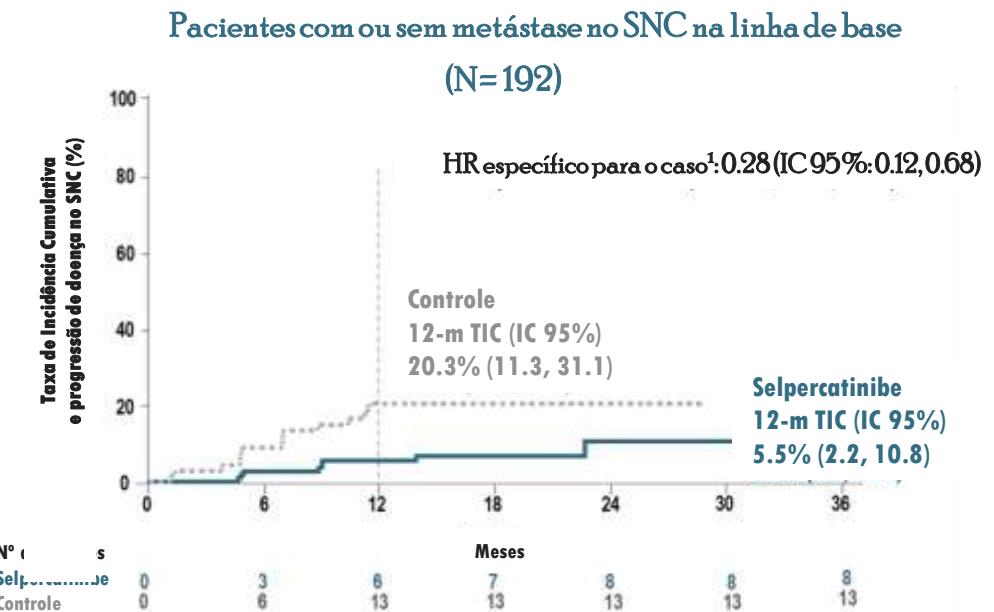
	Selpercatinibe (N=129)	Controle (N=83)
TRO Intracraniana %	82.4	58.3
RC Intracraniana %	35.3	16.7
12 mo Intracraniana taxa de DdR (IC 95%)	76.0 (42.2, 91.6)	62.5 (14.2, 89.3)
SLP intracraniana, mo (IC 95%)	16.1 (8.8, NE)	10.4 (3.8, NE)

1. Taxa de cruzamento efetiva: pacientes que interromperam o tratamento de controle e receberam um inibidor seletivo de RET no estudo on or off

2. Em pacientes com doença mensurável do SNC no início do estudo.

- A taxa de resposta geral do RECIST 1.1 foi maior e as respostas foram mais duráveis com o selpercatinibe
- Em pacientes com doença mensurável do SNC no início do estudo, o selpercatinibe demonstrou melhores resultados em:
  - TRO intracraniana por RECIST 1.1 incluindo respostas completas e DdR.
  - SLP intracraniana

## Taxa de incidência cumulativa de progressão do SNC

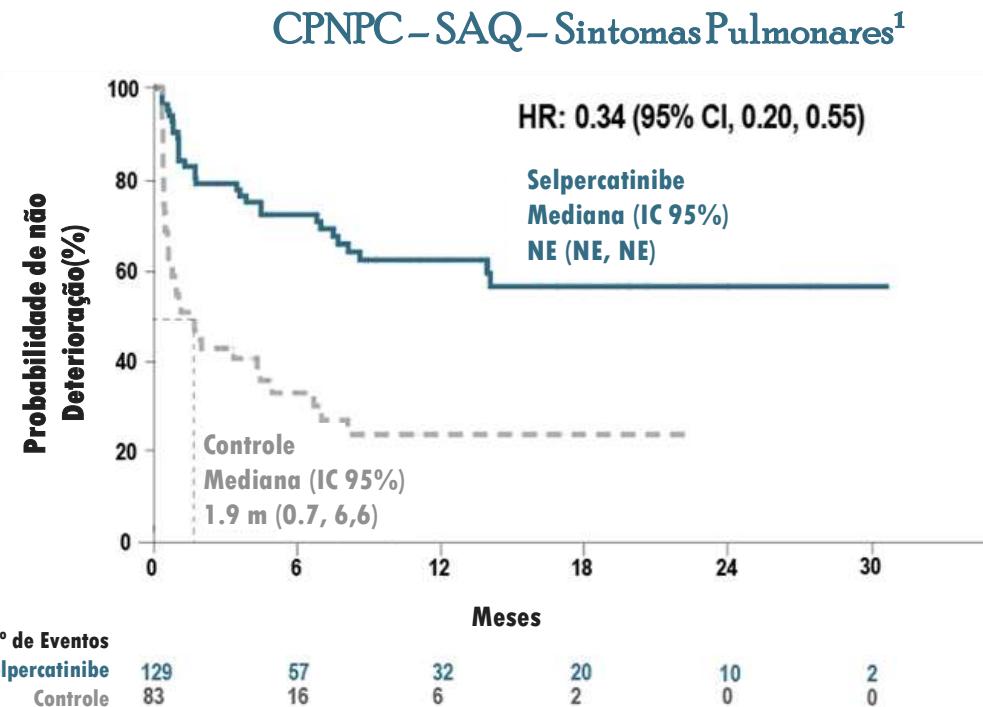


O tempo para a progressão do SNC foi atrasado com selpercatinibe

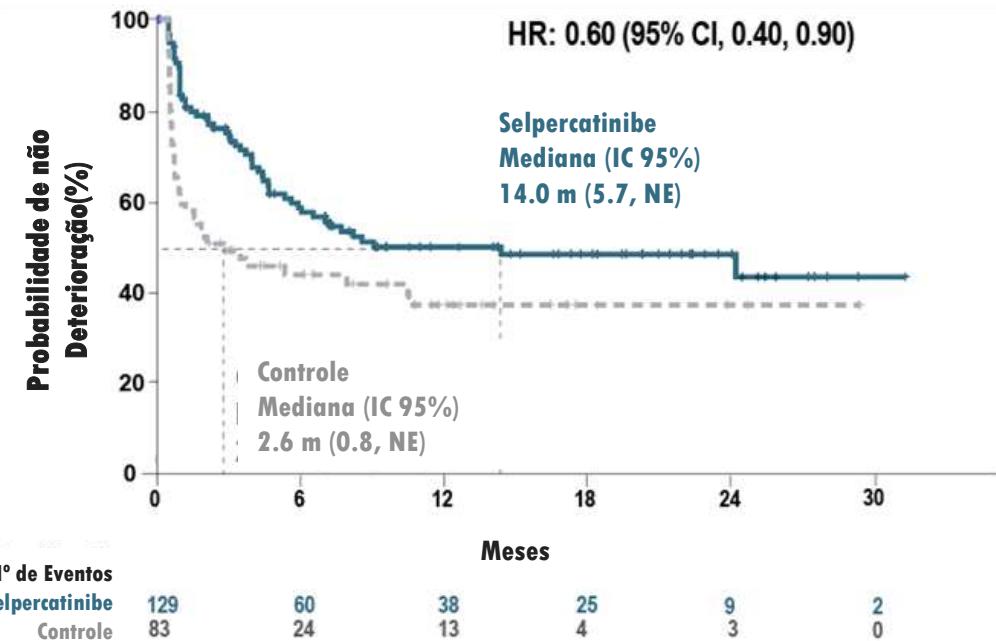
**Os dados mostrados são da população ITT-Pembrolizumabe.**  
SNC= Sistema Nervoso Central; SLP = Sobrevida Livre de Progressão; RC= resposta completa; DdR=duração da resposta; TRO=taxa de resposta objetiva, TIC=Taxa de incidência cumulativa.  
Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1839-50

# LIBRETTO-431 – Eficácia

Tempo para deterioração dos sintomas pulmonares e função física



## EORTC QLQ-C30 – Função Física<sup>2</sup>



O selpercatinibe atrasou o tempo de deterioração dos sintomas pulmonares e da função física geral

Os dados mostrados são da população ITT-Pembrolizumabe.

<sup>1</sup> Alteração clinicamente significativa para deterioração dos sintomas pulmonares usando um aumento de  $\geq 2$  pontos nas pontuações totais do NSCLC-SAQ (intervalo de 0 [sem sintomas] a 20 [piores sintomas]) desde o início

<sup>2</sup> Alteração clinicamente significativa para deterioração da função física usando uma redução de  $\geq 10$  pontos nos escores de funcionamento físico do QLQ-C30 (intervalo de 0 a 100 [melhor função física possível]) desde o início

Ref: 1. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. N Engl J Med. 2023;389(20):1839-50; 2. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603615/>

# LIBRETTO-431 – Segurança

Selpercatinibe é uma terapia tolerável e manejável<sup>1</sup>

Eventos Adversos (EA) que ocorreram em 20% dos pacientes ou mais

Evento	Selpercatinibe (n=158)		Controle (n=98)	
	Qualquer Grau	Grau ≥3	Qualquer Grau	Grau ≥3
Qualquer evento	100%	70%	99%	57%
Aumento da AST	61%	13%	40%	1%
Aumento da ALT	60%	22%	40%	3%
Hipertensão	48%	20%	7%	3%
Diarreia	44%	1%	24%	2%
Edema	41%	3%	28%	0%
Boca seca	39%	1%	6%	0%
Aumento da bilirrubina no sangue	37%	1%	1%	0%
Exantema (Rash)	33%	2%	30%	1%
Fadiga	32%	3%	50%	5%
Trombocitopenia	27%	3%	29%	7%
Dor abdominal	25%	1%	19%	2%
Leucopenia	25%	1%	33%	7%
Aumento da creatinina na sangue	25%	1%	17%	1%
Neutropenia	23%	2%	45%	28%
Constipação	22%	0%	40%	1%
QT prolongado em ECG	20%	9%	1%	0%
Apetite reduzido	17%	0%	34%	2%
Pirexia	13%	1%	23%	0%
Náusea	13%	0%	44%	1%
Vomito	13%	0%	23%	1%
Anemia	11%	1%	59%	10%
Prurido	10%	0%	22%	0%

- A mediana de tempo em tratamento foi de **16,7 meses para selpercatinibe e 9,8 meses para o braço controle**.
- A taxa de descontinuação foi de **10,1% para o braço selpercatinibe e 2% para o braço controle**.
- Os EAs mais comuns foram **manejados com ajuste de dose** permitindo que os pacientes mantivessem o tratamento.

# Comparador/tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso

## Justificativa

- A tecnologia comparadora é coerente com o estudo LIBRETTO-431: pembrolizumabe + pemetrexede + platina.<sup>1</sup>
- A combinação de quimioterapia com imunoterapia é indicada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) como preferencial, para pacientes com CPNPC avançado, sem mutação dirigida e sem tratamento prévio.<sup>2</sup>
- A combinação de quimioterapia com imunoterapia está sendo considerada por ter cobertura obrigatória na perspectiva do sistema de saúde suplementar, considerando que são antineoplásicos injetáveis. <sup>2</sup>

1. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in *RET*fusion-positive NSCLC. *NEngl JMed* 2023;389(20):1839-50. 2. SBOC. Diretrizes de Tratamentos Oncológicos. Pulmão não-pequenas células: doença avançada. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2024. Accessed June 2, 2024. <https://sbooc.org.br/diretrizes-2024>.

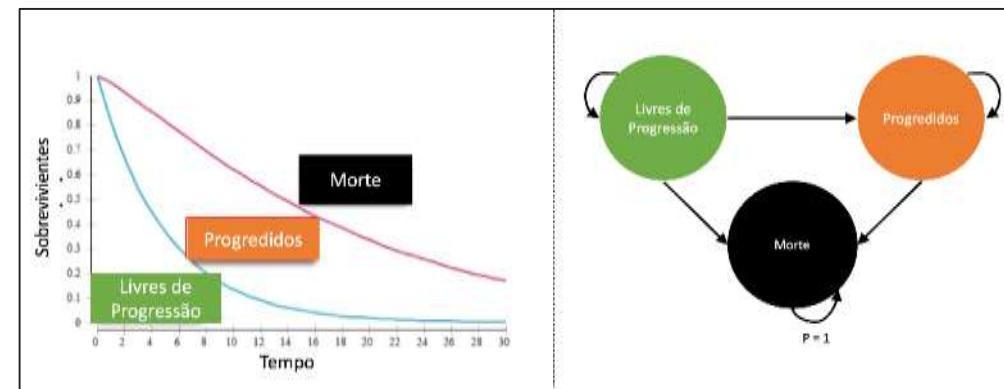
# Avaliação econômica em saúde

## Análise de custo-utilidade – método

Tipos de avaliação econômica e modelo	Análise de custo-utilidade baseada em modelo de sobrevida particionada com 3 estados de saúde: livre de progressão, progressão da doença e morte
População-alvo	Pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET
Intervenção	Selpercatinibe 160mg duas vezes ao dia
Comparador do modelo	Pembrolizumabe: 200 mg + Pemetrexede: 500 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatina: AUC 5 mg/mL/min
Horizonte temporal	25 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% ao ano para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global</li> <li>Custo total médio dos tratamentos</li> <li>Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos</li> <li>Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)</li> </ul>
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company.

## Estrutura do Modelo



Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company.

# Avaliação econômica em saúde

Análise de custo utilidade – Resultado (RCUI)

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.

# Avaliação de impacto orçamentário

## Parâmetros

### Estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo

Parâmetro	Valor	Funil Epidemiológico
População total da saúde suplementar (ano 2025) <sup>1,2</sup>	51.609.027	(A) = 51.609.027
Taxa de incidência de câncer de pulmão (anual, por 100.000 habitantes) <sup>3,4</sup>	15,06	(A) $\times$ 15,06/100.000 = 7.772 (B)
Proporção CPNPC, sendo 60% adenocarcinoma <sup>5-7</sup>	85% CPNPC (60% adenocarcinoma)	(B) $\times$ 0,85 $\times$ 0,60 = 3.964 (C)
Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estadios IIIb e IV) <sup>8,9</sup>	80%	(C) $\times$ 0,80 = 3.171 (D)
Proporção com mutação RET <sup>10</sup>	2%	(D) $\times$ 0,02 = 63 casos em 2025

### Cotas de mercado para o cenário de incorporação de selpercatinibe

	Ano precedente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Selpercatinibe	0%	30%	40%	50%	60%	70%
IT + QT	100%	70%	60%	50%	40%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

1. ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Setembro de 2022. Disponível em: [https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno\\_SS/2022/](https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2022/). 2022. 2. IBGE. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 20 de Fevereiro de 2021. 3. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2025 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.4. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2019. 5. Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrones de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde*. 2018; 10(2): 86-106. 6. 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): 1824-327. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011; 32(4): 669-92. 8. 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. 9. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018; 44(1): 55-64. 10. Andrinini E, Mosca M, Galvani L, et al. Non-small-cell lung cancer: how to manage RET-positive disease. *Drugs Context*. 2022;11:1-12. doi:10.7373/drugscontext.2022-1-5.

# Avaliação de impacto orçamentário

## Parâmetros

### Casos acumulados devido a sobrevivência e tolerância<sup>1</sup>

Tratamento	Após 12 meses	Após 24 meses
IT + QT	45%	21%
Selpercatinibe	72%	51%

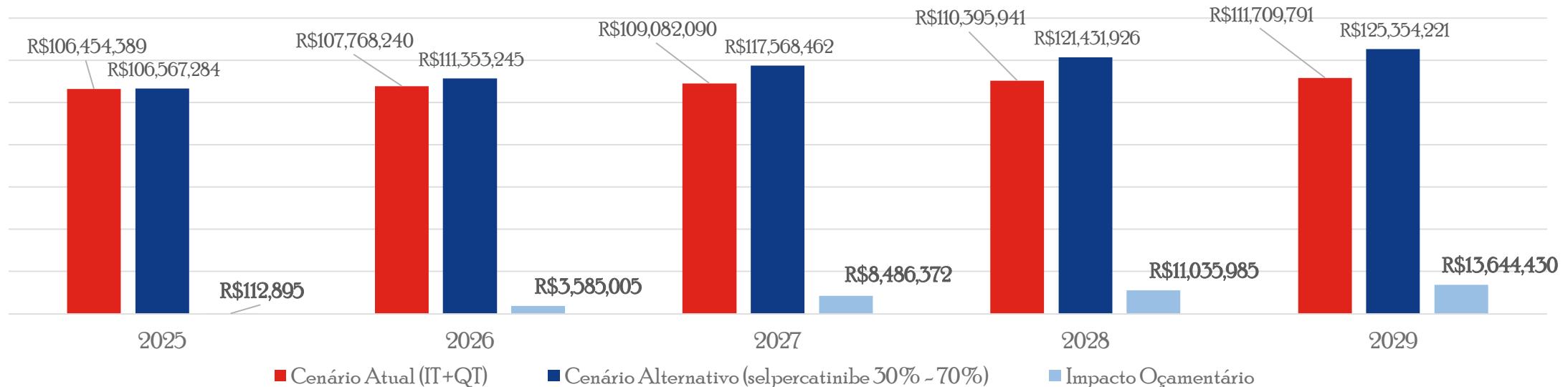
### Terapias Subsequentes<sup>2-4</sup>

Primeira linha	Terapia Subsequente (injetáveis) <sup>1,2,14</sup>	Duração do tratamento subsequente
IT + QT	docetaxel + ramucirumabe	4,5 meses (REVEL) <sup>1-2</sup>
Selpercatinibe	pemetrexede + platina	11,2 meses (LIBRETO-321) <sup>1</sup>

1. 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;14:175883592211050. doi:10.1177/17588359221105020. 2. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-73. 3. MSD. Pembrolizumabe. Bula Profissional em uso no Brasil, conforme disponibilizada pelo fabricante \_BUI66\_082022\_VPS, versão aprovada pela ANVISA em 18/JAN/2023) . [https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda\\_bula\\_pro.pdf](https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda_bula_pro.pdf). 2023. 4. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1

# Avaliação de impacto orçamentário

Resultado do caso-base considerando a inclusão de selpercatinibe



Cenário	Acumulado em 5 anos	Média anual
IT+QT	R\$ 545.410.451	R\$ 109.082.090
Selpercatinibe	R\$ 582.275.138	R\$ 116.455.027
Incremental R\$	<b>R\$ 36.864.686</b>	<b>R\$ 7.372.937</b>
Incremental %	<b>6,76%</b>	<b>6,76%</b>

## Análises de sensibilidade:

- sem inclusão de tratamento subsequente apresentou um incremento de 10,5%
- considerando taxa de difusão de 50-90% em 5 anos apresentou um incremento de 9,9%

# Considerações finais



• Atualmente, o selpercatinibe é a única terapia-alvo para o tratamento de pacientes RET+ registrada no Brasil<sup>1</sup>. No entanto, esse tratamento ainda não possui sua cobertura assegurada no âmbito da saúde suplementar.



Selpercatinibe é o tratamento contemporâneo considerado preferencial para os pacientes com CPNPC avançado positivo para RET, de acordo com as diretrizes de tratamento da SBOC e NCCN.<sup>2,3</sup>



Selpercatinibe teve reembolso recomendado pelas principais agências de ATS do mundo (CDA, NICE, SMC, HAS).<sup>4-7</sup>



Selpercatinibe é mais efetivo para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para fusão RET sem tratamento prévio, em comparação à quimioterapia em combinação com imunoterapia.<sup>8</sup>



Os EAs mais comuns de selpercatinibe podem ser manejados com ajuste de dose permitindo que os pacientes se mantenham em tratamento.<sup>8</sup>



Devido a administração oral, selpercatinibe proporciona redução de procedimentos invasivos e maior comodidade posológica para os pacientes, com potencial para aumento da adesão ao tratamento.<sup>9</sup>



A incorporação de selpercatinibe limita-se a um incremento de 6,7% versus o investimento atual do sistema de saúde suplementar (IT+QT), impactando de forma muito significativa no tratamento da população-alvo, conforme mencionado. Baseado nas avaliações do modelo econômico da Eli Lilly and Company).

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução-RE nº 196, de 18 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/retsevmo-r-selpercatinibe-novo-registro>. Acesso em: 17 jan. 2025. 2. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes SBOC 2024 – Pulmão NSCLC Avançado. Disponível em: <https://sboconline.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/31---Diretrizes-SBOC-2024---Pulmão-NSCLC-avançado-v8-FINAL.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2025. 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nsclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nsclc.pdf). Acesso em: 17 jan. 2025. 4. Canadian Drug Agency (CDA). Selpercatinib. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/selpercatinib>. Acesso em: 17 jan. 2025. 5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selpercatinib for Treating RET Fusion-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta091>. Acesso em: 17 jan. 2025. 6. Scottish Medicines Consortium (SMC). Selpercatinib (Retsevmo®) – Full Submission. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-full-smi-2573/>. Acesso em: 17 jan. 2025. 7. Hauke Autorité de Santé (HAS). Retsevmo® (Selpercatinib) – Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3412892/en/retsevmo-selpercatinib-non-small-cell-lung-cancer-nsclc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412892/en/retsevmo-selpercatinib-non-small-cell-lung-cancer-nsclc). Acesso em: 17 jan. 2025. 8. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. New England Journal of Medicine. 2023;389(20):1859-1860. doi:10.1056/NEJMoa2309457; 9. selpercatinibe. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=RETSEVMO>. Acesso em 15/01/2025

# **Selpercatinibe (Retsevmo®) para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão no gene RET (CPNPC RET+)**

ROL – ANS  
Janeiro 2025

**Unimed**  
Belo Horizonte

# Lélia Carvalho - Representante da Unimed do Brasil

**Declaração de possíveis conflitos de interesses: sou  
funcionária CLTista do NATS UNIMED-BH  
Funcionária do HC/UFMG EBSERH**

# Mariana Michel Barbosa - Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde CCATES/UFMG CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotec CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS SCMED/ANVISA – OPAS
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar. CAPES- Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Professora e orientadora do MBA em ATS do HAOC via PROADI – MS Professora Racine

## BULA – ANVISA

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/3180936?nomeProduto=RETSEVMO>

Acesso em 07/01/2025

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

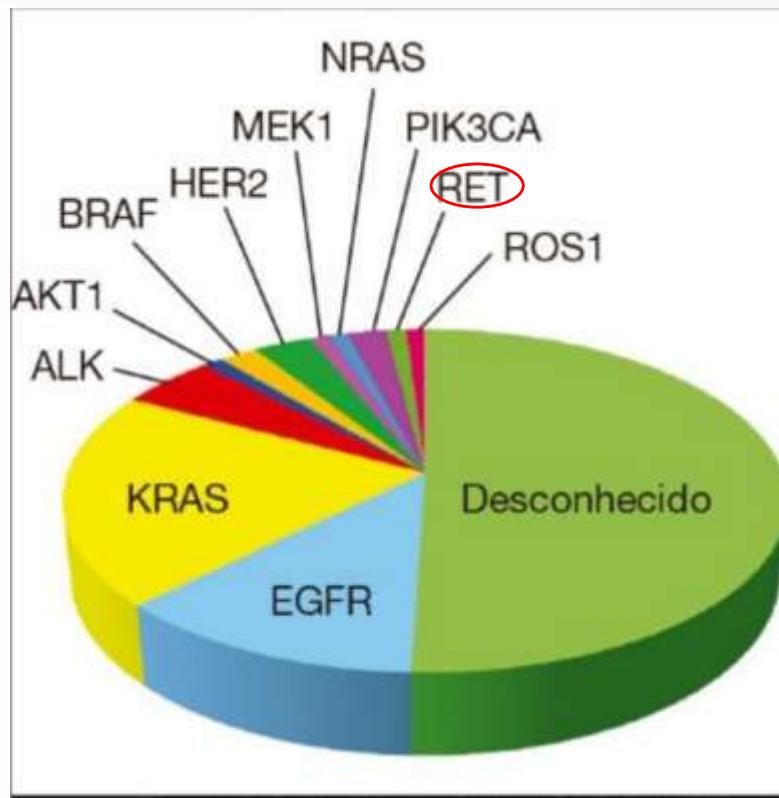
##### **Câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com fusão no gene *RET***

RETSEVMO é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células (NSCLC) avançado com fusão no gene *RET* em pacientes adultos não tratados anteriormente com um inibidor de *RET* e que requerem terapia sistêmica.

#### **Proposta:.**

Incorporação do tratamento direcionado para câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) *RET*+ no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

## GENÓTIPOS DO CPNPC



Frequência de mutações condutoras em CPNPC	
AKT1	1%
ALK	3–7%
BRAF	1–3%
EGFR	10–35%
HER2	2–4%
KRAS	15–25%
MEK1	1%
NRAS	1%
PIK3CA	1–3%
RET	1–2%
ROS1	1–2%

# DUT atual para tratamento CPNPC (2025)

Alectinibe: ALK +

Brigatinibe: 1ª linha ALK +

Crizotinibe: ALK +

Lorlatinibe: 1ª linha ALK+

Afatinibe: 1ª linha mutação EGFR

Erlotinibe: 1ª linha, mutação exon 19 ou 21 (EGFR+)

Geftinibe: 1ª linha, mutação exon 19 ou 21 (EGFR+)

Osimertinibe: 1ª linha, mutação exon 19 ou 21 (EGFR+)

**Proposta:** acrescentar Selpercatinibe para **1ª linha (estudo)** com fusão RET

# ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Comparative Effectiveness of First-Line Selpercatinib versus Standard Therapies in Patients with RET-Activated Cancers: An Exploratory Interpatient Analysis of LIBRETTO-001	Retrospectivo <i>Post hoc</i>	<b>Não</b>
2.	Targeted therapy of RET fusion-positive non-small cell lung cancer	Revisão de literatura	<b>Não</b>
3.	Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study	Coorte prospectiva	<b>Não</b>
4.	Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil	Transversal	<b>Não</b>
5.	Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review	Revisão de literatura	<b>Não</b>
6.	Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	LIBRETTO-001 ECR Fase I/II	<b>Não</b>
7.	Trends and predictors of Quality of Life in lung cancer survivors	Coorte prospectiva	<b>Não</b>
8.	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	LIBRETTO-001 ECR Fase I/II	<b>Não</b>
9.	CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer	LIBRETTO-431 ECR Fase III	<b>Sim</b>
10.	First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion–Positive NSCLC	LIBRETTO-431 ECR Fase III	<b>Sim</b>
11.	Diretrizes de tratamento oncológico Pulmão não-pequenas células: doença avançada	Diretriz SBOC	<b>Não</b>
12.	ESTIMATIVA ESTIMATIVA 2023 - Incidência de Câncer no Brasil	-	<b>Não</b>
13.	Non-small-cell lung cancer-associated gene mutations and inhibitors	Revisão de literatura	<b>Não</b>
14.	Pharmacogenomics and targeted therapy of cancer: focusing on non-small cell lung cancer	Revisão de literatura	<b>Não</b>
15.	Phase III Study of Selpercatinib Versus Chemotherapy ± pembrolizumab in Untreated RET Positive Non-Small-Cell Lung Cancer	LIBRETTO-431 ECR Fase III	<b>Sim</b>

# Estudos incluídos na revisão sistemática/PTC

**Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023;389:1839-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2309457. LIBRETTO-431**

## Tipo de Estudo:

Ensaio clínico fase III, randomizado (2:1), multicêntrico e aberto.

## Objetivo do Estudo:

Eficácia e segurança do selpercatinibe em 1L vs QT baseada em platina, com ou sem pembrolizumabe, em pacientes com CPCNP avançado RET+.

## População:

- 261 pacientes; mediana de idade 60 anos; adenocarcinoma 99%; metástase SNC 19 a 21%, **58% asiáticos**

## Desfechos de Interesse:

- **Primários:** Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por revisão independente central mascarada.
- **Secundários:** Taxa de resposta objetiva (ORR), duração da resposta (DoR), e sobrevida global (SG).

## Métodos:

Análise estatística por modelo de regressão de Cox e método de Kaplan-Meier.

## Critérios de Elegibilidade:

- Pacientes  $\geq 18$  anos com CPCNP avançado RET+ confirmado.
- ECOG  $\leq 2$ .
- Doença mensurável por RECIST 1.1.
- Excluídos: outras mutações oncogênicas conhecidas, doenças cardíacas ativas, infecções descontroladas.

**Table 1. (Continued.)**

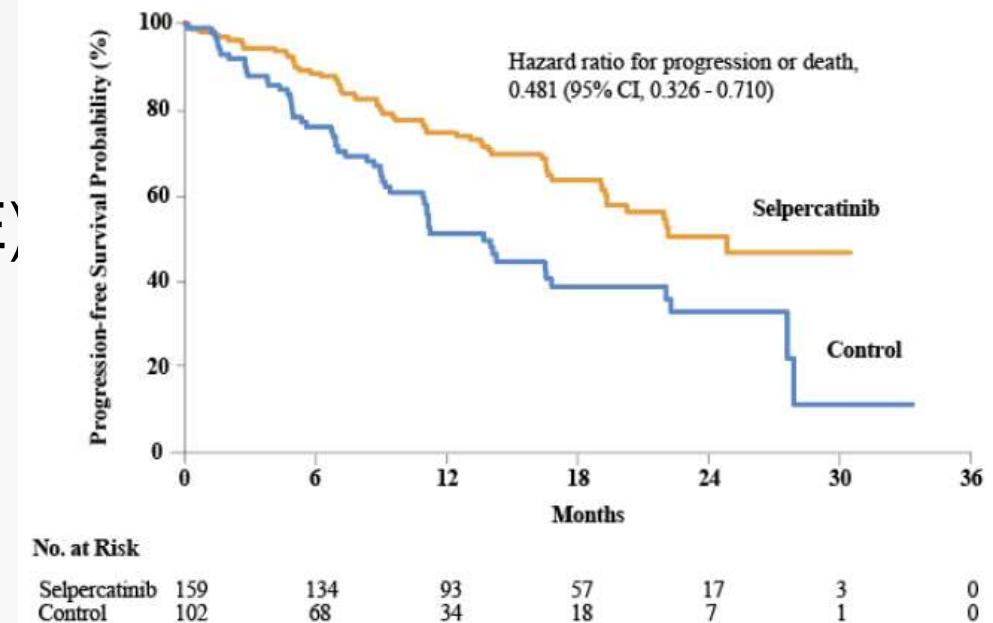
Characteristic	Overall Intention-to-Treat Population	
	Selpercatinib (N=159)	Control (N=102)
Yes	30 (19)	21 (21)
Liver metastases		
No	137 (86)	80 (78)
Yes	21 (13)	20 (20)
PD-L1 status — no. (%)		
Negative	38 (24)	20 (20)
Positive	66 (42)	47 (46)
<1%	8 (5)	9 (9)
1–49%	29 (18)	21 (21)
$\geq 50\%$	29 (18)	17 (17)
Missing data	55 (35)	35 (34)

Fonte: *N Engl J Med* 2023;389:1839-50

# Resultados

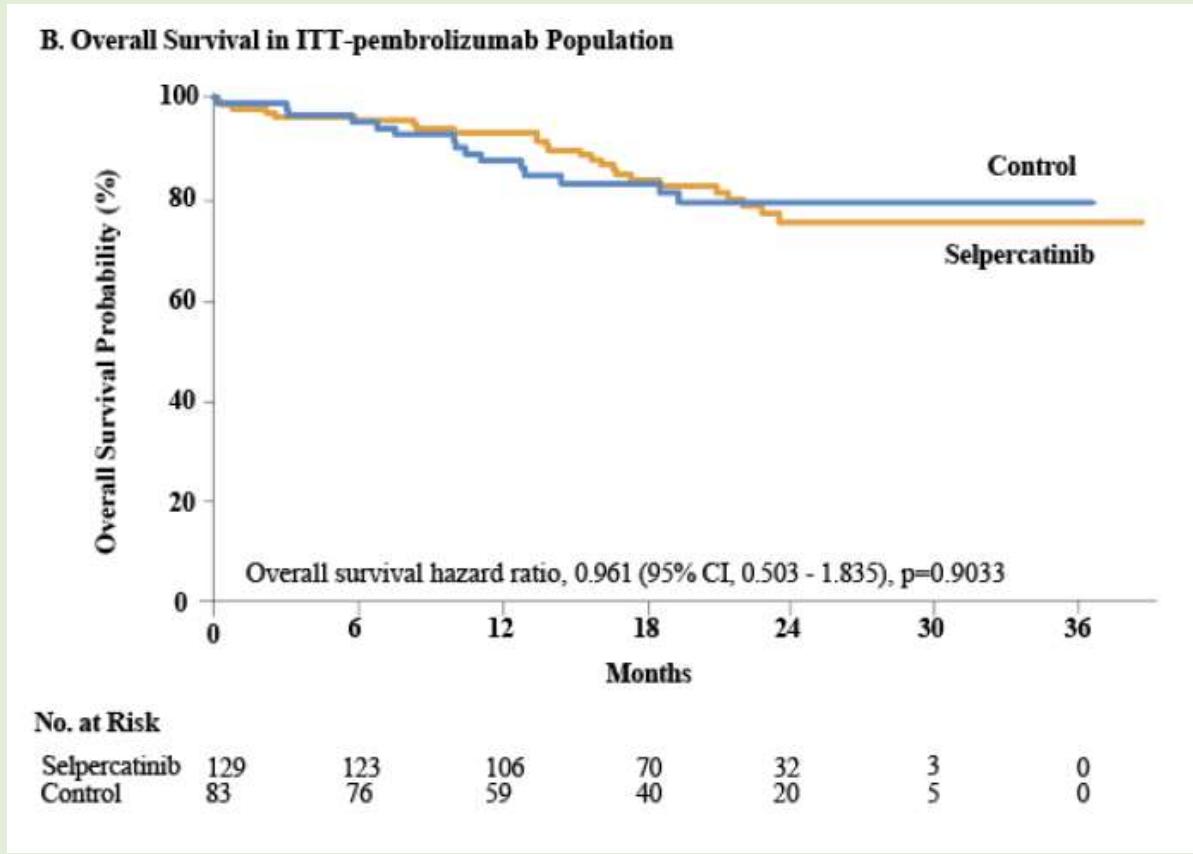
- **SLP mediana:**
  - Selpercatinibe: 24,8 meses (IC 95%, 16,9-NE)
  - Controle: 11,2 meses (IC 95%, 8,8-16,8).
- **ORR:**
  - Selpercatinibe: 84% (IC 95%, 76-90).
  - Controle: 65% (IC 95%, 54-75).
- **Tempo para resposta:** Selpercatinibe: 1,45 m; Controle: 1,53 m.

B. Progression-free Survival in ITT Population



# ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

## Mediana de SG - dados imaturos



PÚBLICO

**Unimed**  
Belo Horizonte

# Avaliação crítica do LIBRETTO 431

## 1. Design e randomização

- **Relação de randomização (2:1):** Após emenda do protocolo durante a realização do estudo: randomização de 1:1 para 2:1 risco de viés.

- **Estudo Aberto**

## 2. *Endpoints* e análise estatística: Imaturidade de dados, inclusive de Sobrevida Global (SG)

## 3. População de Estudo

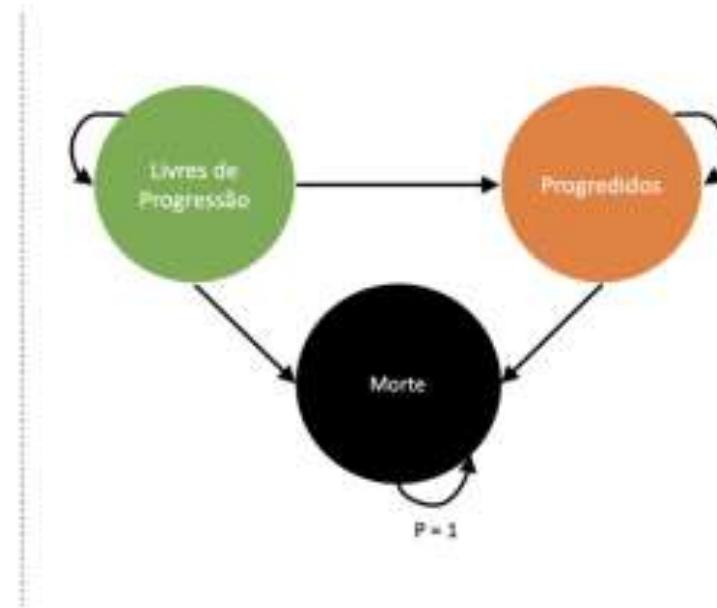
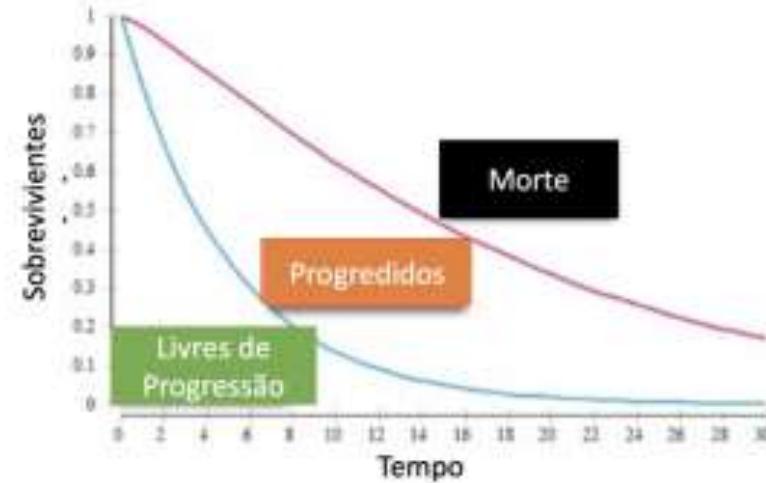
- **Sub-representação geográfica:** Mais de 50% dos pacientes eram da Ásia Oriental.
- Interferência do crossover limitam a robustez da recomendação de selpercatinibe como padrão de primeira linha.

## 4. Perfil de Segurança

- **Eventos Adversos Significativos:** A incidência de eventos adversos grau  $\geq 3$  foi maior no grupo selpercatinibe (70% vs. 57%), incluindo toxicidades hepáticas (elevação de ALT e AST), hipertensão e prolongamento de QTc.

# Avaliação Econômica

Figura 1: Estrutura do modelo.



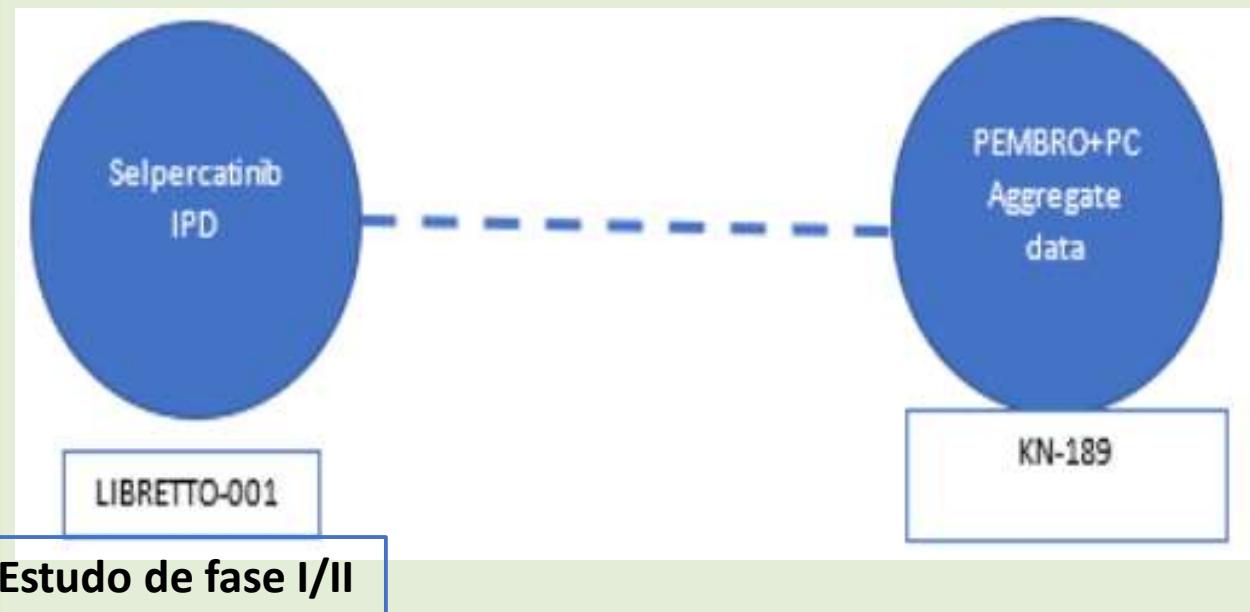
Fonte: Adaptado do modelo econômico do time da Eli Lilly and Company.

*“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).”*

**Desfechos:** taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e atividade antitumoral para metástases cerebrais.

# Avaliação Econômica

*“Como os resultados de sobrevida global (SG) do LIBRETTO-431 são ainda imaturos e os dados para o braço controle são confundidos pela possibilidade de troca de tratamento (...) conduzir uma comparação indireta*



Na MAIC foram feito ajustes para as seguintes características:

- Idade (média)
- Gênero (% feminino)
- ECOG (%0)
- Status de tabagismo (%nunca)
- Metástases cerebrais (% SIM)
- **PD-L1?**

# Avaliação Econômica

## Críticas a MAIC:

- Estudos apontam que pacientes RET+ apresenta melhor prognóstico;
- Expressão positiva de PD-L1 pode ser um fator prognóstico negativo;

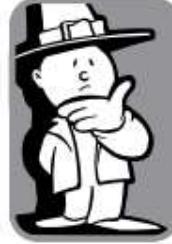
**NCCN** NCCN  
GUIDELINES  
FOR PATIENTS®

**2024**

### RET rearrangement

A cell surface receptor kinase called RET can be overactive causing lung cells to multiply. The overactivity is caused by parts of genes switching places called a gene rearrangement.

The preferred treatment is RET inhibitors. These treatments include selpercatinib (Retevmo) and pralsetinib (Gavreto). Cabozantinib (Cometriq, Cabometyx) is useful for some people. It inhibits RET and other kinases but doesn't work as well as preferred treatments.



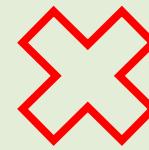
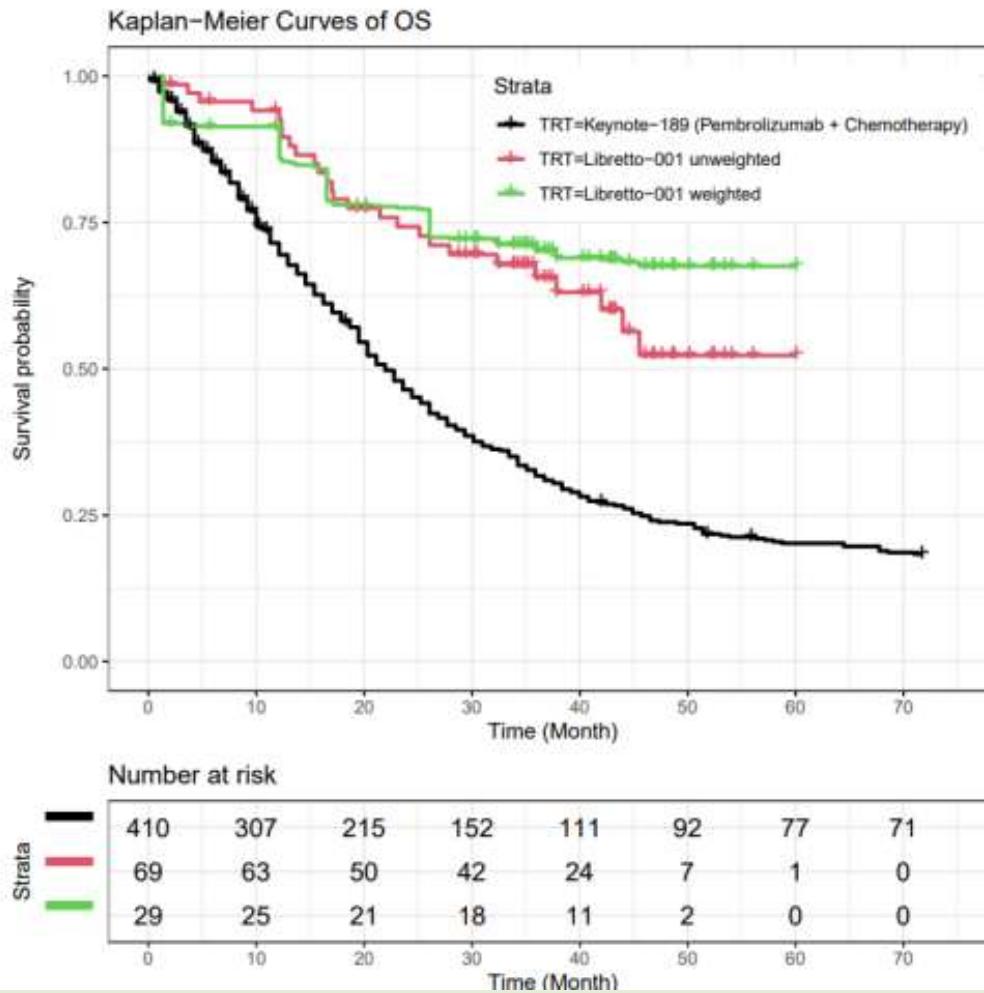
**JUDGEMENT RESERVED**

Evidence of antineoplastic activity but, as of late 2021, no comparative evaluation or proven efficacy based on clinical endpoints, and *selpercatinib* frequently provokes severe adverse effects. There is no justification for using this drug outside the setting of a clinical trial.

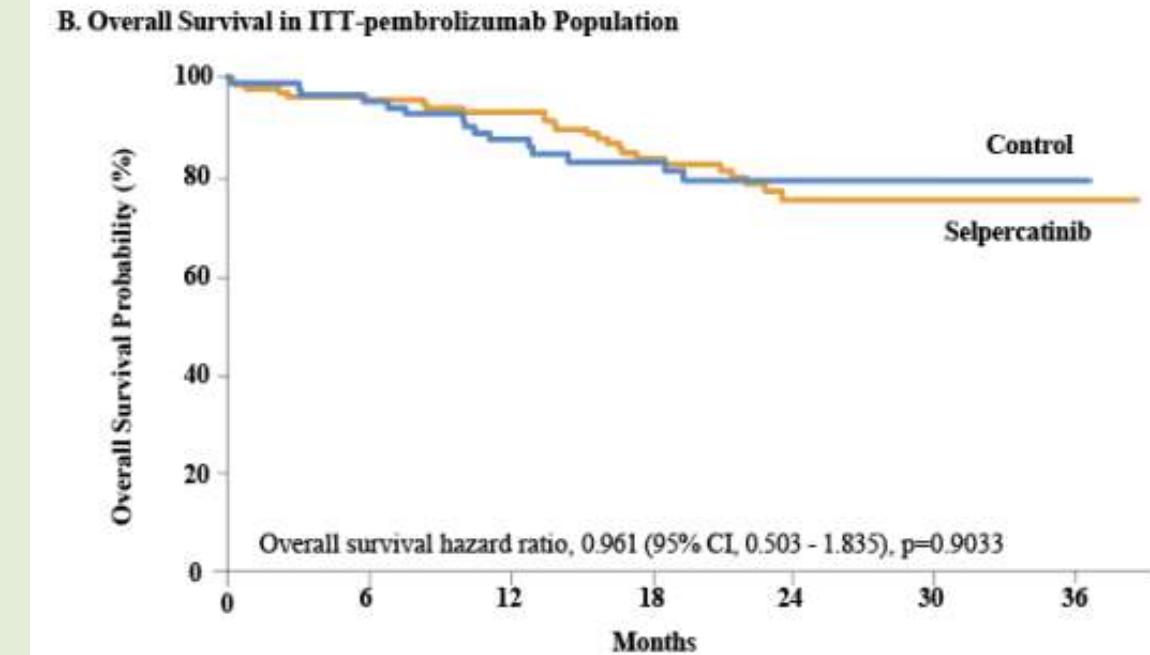
proliferate in vitro (1). The “prognostic value” of a *RET* gene alteration is not known, and cancers with a genetic defect of this type possibly have a better prognosis (2). *Selpercatinib* also inhibits tyrosine kinase activity associated with VEGF (vascular endothelium growth factor) receptors (1).

# Avaliação Econômica

MAIC



## LIBRETTO-431

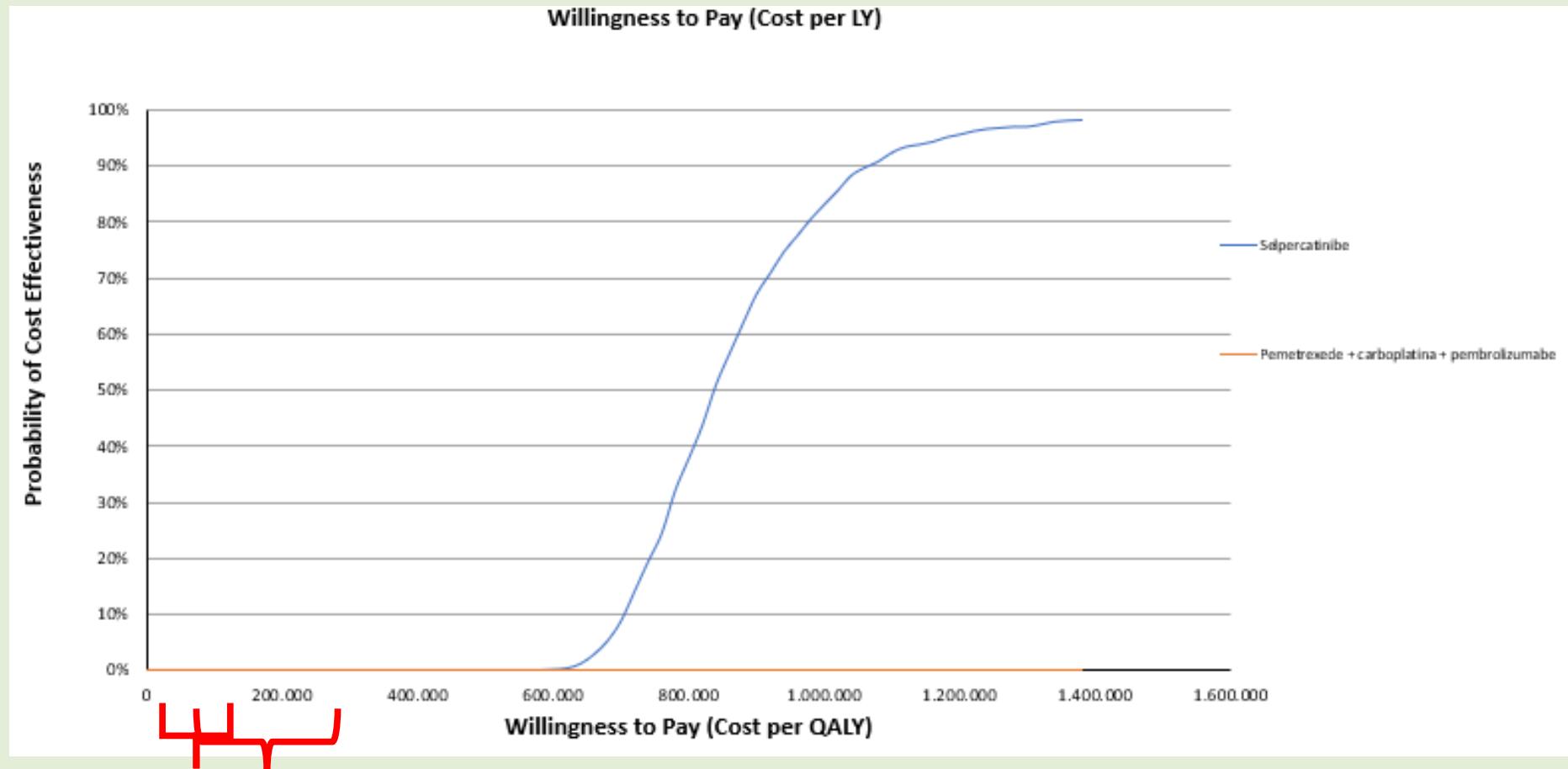


# Avaliação Econômica

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

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.

# Avaliação Econômica



Limiar CONITEC → NÃO É CUSTO-EFETIVO  
Limiar NICE → NÃO É CUSTO-EFETIVO

# Avaliação Econômica

comes. The proportion of patients in the PD state was calculated by subtracting PFS from OS, based on data from the LIBRETTO-431 trial. The cycle duration was 3 weeks,



## Cost-effectiveness analysis of selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in the first-line treatment of rearranged during transfection fusion-positive non-small cell lung cancer in the United States

Hongbin Yi<sup>1,2</sup> · Yingdan Cao<sup>1,2</sup> · Fenghao Shi<sup>1,2</sup> · Xiaoxia Wei<sup>3</sup> · Sheng Han<sup>1,2</sup>

Received: 29 April 2024 / Accepted: 26 August 2024 / Published online: 1 October 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2024

### Abstract

**Background** Although selpercatinib has shown clinical benefits for rearranged during transfection (RET) fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), its cost-effectiveness requires further evaluation.

**Aim** This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in the first-line treatment of RET fusion-positive NSCLC from the perspective of the United States (US) payer.

**Method** A partitioned survival model was developed based on data from the LIBRETTO-431 trial. Cost and utility values for the health state were obtained from database data or published literature. The measured outcomes included quality-adjusted life-years (QALYs) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analyses (PSA) were conducted to assess the uncertainty of the model.

**Results** Selpercatinib increased QALYs in patients with RET fusion-positive NSCLC by 0.90 compared to chemotherapy plus pembrolizumab, with an additional cost of \$542,517.45, resulting in an ICER of \$603,286.49/QALY, which exceeded the willingness-to-pay (WTP) threshold (\$150,000) in the US. One-way sensitivity analysis suggested that the utility of progressed disease, the utility of progression-free survival, the price of selpercatinib, the discount, the price of pemtredex, and the price of pembrolizumab had the greatest influence on the cost-effectiveness analysis process. In the PSA, 99.9% of the scatter points were distributed above the US WTP threshold of \$150,000.

**Conclusion** From the perspective of the US payer, selpercatinib is not cost-effective compared to chemotherapy and pembrolizumab for first-line treatment in patients with RET fusion-positive NSCLC.

**Table 2** Base-case analysis

Treatment	Costs (US\$)	QALYs	Incremental costs (US\$)	Incremental QALYs	ICERs, \$
Selpercatinib	\$1,919,012.31	2.84	–	–	–
Control	\$1,376,494.86	1.94	\$542,517.45	0.90	\$603,286.49

# Impacto Orçamentário

**Tabela 1** – Parâmetros aplicados na estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo

Parâmetro	Valor	Fonte	Funil Epidemiológico
<b>População total da saúde suplementar (ano 2025)</b>	51.609.027	SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2022 <sup>5,6</sup>	(A) = 51.609.027
<b>Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes)</b>	15,06	Projeção para o triênio 2023-2025. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2023 e 2025 <sup>7,8</sup>	(A) x 15.06/100000 = 7.772 = (B)
<b>Proporção CPNPC, sendo 60% adenocarcinoma</b>	85% CPNPC (60% adenocarcinoma)	Baldotto et al, 2018 <sup>9</sup> ; Ganti et al, 2021 <sup>11</sup> ; Travis et al, 2011 <sup>12</sup>	(B) x 0.85 x 0.60 = 3.964 = (C)
<b>Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estadios IIIb e IV)</b>	80%	Araujo et al, 2014 <sup>13</sup> ; Araujo et al, 2018 <sup>14</sup>	(C) x 0.80 = 3.171 = (D)
<b>Proporção com mutação RET</b>	2%	Andrini et al, 2022 <sup>15</sup>	(D) x 0.02 = 63 casos em 2025

# Impacto Orçamentário

<b>Cenário alternativo (incorporação selpercatinibe)</b>	Anos precedentes (2023 e 2024)	<b>Ano 1:</b> <b>2025</b>	<b>Ano 2:</b> <b>2026</b>	<b>Ano 3:</b> <b>2027</b>	<b>Ano 4:</b> <b>2028</b>	<b>Ano 5:</b> <b>2029</b>
		30%	40%	50%	60%	70%
Selpercatinibe	0%					
IT+QT	100%					
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

IT+QT: imunoterapia mais quimioterapia (pembrolizumabe, pemetrexede e uma platina)

**Selpercatinibe é o 1º medicamento alvo RET+ → TAXA DE DIFUSÃO ESTÁ SUBESTIMADA**

# Impacto Orçamentário

Elemento considerado	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Proporção com mutação RET = 2%<sup>15</sup></b>	63	64	65	66	67
<b>Casos acumulados de anos anteriores devido a sobrevida e tolerância</b>					
<b>45% para IT+QT após 12 meses e 21% após 24 meses</b>	45% x 63 casos de 2024 = 29 21% x 62 casos de 2023 = 13	45% x 63 casos de 2025 = 29 21% x 63 casos de 2024 = 13	45% x 64 casos de 2026 = 29 21% x 63 casos de 2025 = 13	45% x 65 casos de 2027 = 30 21% x 64 casos de 2026 = 13	45% x 66 casos de 2028 = 30 21% x 65 casos de 2027 = 13
<b>72% para selpercatinibe após 12 meses e 51% após 24 meses</b>	- Nenhum caso acumulado em uso de selpercatinibe há 12 meses (casos de 2024) - Nenhum caso acumulado em uso de selpercatinibe há 24 meses (casos de 2023)	- 72% x 63 casos de 2025= 46 - Nenhum caso acumulado em uso de selpercatinibe há 24 meses (casos de 2024)	72% x 63 casos de 2026 = 46 51% x 62 casos de 2025 = 32	72% x 63 casos de 2027 = 46 51% x 62 casos de 2026 = 33	72% x 63 casos de 2028 = 47 51% x 62 casos de 2027 = 33
<b>Casos totais não progredidos e tolerando tratamento</b>					
<b>Entre tratados com IT+QT</b>	63+29+13= 105	64+29+13= 106	65+29+13= 107	66+30+13= 109	67+30+13= 110
<b>Entre tratados com Selpercatinibe</b>	63	64+46= 110	65+46+32= 143	66+46+33= 145	67+47+33= 147

# Impacto Orçamentário

Tabela 7 – Impacto orçamentário total da inclusão de selpercatinibe para CPNPC com mutação RET na saúde suplementar

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)	Incremental (%)
<b>Ano 1</b>	106.454.389,00	106.567.284,40	112.895,40	0,11%
<b>Ano 2</b>	107.768.240,01	111.353.244,69	3.585.004,68	3,33%
<b>Ano 3</b>	109.082.090,14	117.568.462,29	8.486.372,15	7,78%
<b>Ano 4</b>	110.395.941,15	121.431.925,89	11.035.984,74	10,00%
<b>Ano 5</b>	111.709.791,28	125.354.221,05	13.644.429,77	12,21%
<b>Total acumulado em 5 anos</b>	<b>545.410.451,57</b>	<b>582.275.138,32</b>	<b>36.864.686,75</b>	<b>6,76%</b>

Análise de sensibilidade	Impacto orçamentário médio por ano (incremento em %)	Impacto orçamentário total acumulado em 5 anos (incremento em %)
Não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica	R\$ 10.266.454,14 (10,5%)	R\$ 51.332.270,70 (10,5%)
Curva de incorporação de Selpercatinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos).	R\$ 10.796.627,78 (9,9%)	R\$ 53.983.138,91 (9,9%)

# AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Standard treatment for untreated RET fusion-positive advanced NSCLC is pemetrexed plus platinum-based chemotherapy and pembrolizumab plus pemetrexed and platinum-based chemotherapy. Selpercatinib is another option.

Clinical trial evidence suggests that selpercatinib could be effective for untreated RET fusion-positive advanced NSCLC. But the results are uncertain because it was not compared directly with anything and the trial is continuing to collect results. Indirect comparisons with standard treatments suggest selpercatinib could increase how long people live and how long they have before their cancer gets worse. But the results from these are uncertain too.

Because the clinical-effectiveness evidence is uncertain, the cost-effectiveness estimates are also uncertain. The most likely estimates are higher than what NICE considers to be a cost-effective use of NHS resources, even when considering the condition's severity and its effect on quality and length of life. So, selpercatinib cannot be recommended for routine use.

Selpercatinib could be cost effective if more evidence confirms that people live longer with treatment. Direct comparisons from the ongoing trial could help address the uncertainty about how long people live. So, selpercatinib is recommended for use with managed access.

67%

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence

Search NICE...

Guidance Standards and indicators Life sciences British National Formulary (BNF) British National Formulary for Children (BNFC) Clinical Knowledge Summaries (CKS)

[NICE](#) > [NICE Guidance](#) > [Conditions and diseases](#) > [Cancer](#) > [Lung cancer](#)

## Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer

Technology appraisal guidance | TA911 | Published: 26 July 2023

### 1 Recommendations

1.1 Selpercatinib is recommended with managed access as an option for treating RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults, only if:

- it is untreated
- the conditions in the managed access agreement for selpercatinib are followed

**NICE Recomendado com acesso manejado (dados insuficientes, porém promissores – acesso com coleta de dados para avaliação de eficácia e custos).**

## Recommendation

The CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends that selpercatinib be reimbursed for the treatment of metastatic RET fusion-positive non–small cell lung cancer (NSCLC) in adult patients only if the conditions listed in [Table 1](#) are met.

**Table 1: Submitted for Review**

Item	Description
Drug product	Selpercatinib (Retevmo)
Submitted price	Selpercatinib, 80 mg, \$133 per oral capsule (\$7,980 per 60-capsule bottle) Selpercatinib, 40 mg, \$66.50 per oral capsule (\$3,990 per 60-capsule bottle)

### Pricing

#### 6. A reduction in price

The cost-effectiveness of selpercatinib is highly uncertain.

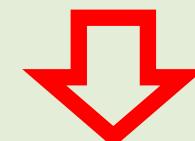
CADTH undertook a price reduction analysis that applied a more appropriate extrapolation of treatment benefit; however, was unable to change assumptions regarding drug wastage and treatment efficacy that bias in favour of selpercatinib.

Based on the CADTH exploratory analysis, a price reduction of 70% to 93% is required for selpercatinib to be considered cost-effective at a \$50,000 per QALY threshold.

The price reduction required is dependent on whether the drug is used in patients who are previously untreated or who had 1 or more prior therapies, as well as the degree of incremental testing costs incurred by the public payer.

### Preço oferecido ao CADTH

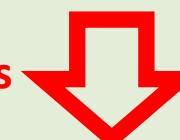
R\$ 562,99/cápsula 80 mg  
R\$ 281,49/cápsula 40 mg



### PREÇO ACEITO CADTH

R\$ 39,41 a 168,90/cápsula 80 mg  
R\$ 19,70 a 84,45/cápsula 40 mg

4 a 15 vezes



### PREÇO PF CMED ICMS 18%

R\$ 619,08/cápsula 80 mg  
R\$ 309,54/cápsula 40 mg

CMED Publicada em 06/01/2025

1 CAD = 4,2330 BRL cotada 13/01/2025

<https://www.cda-amc.ca/selpercatinib>



Australian Government  
Department of Health  
and Aged Care



The Pharmaceutical Benefits Scheme

# Medicine Status Website



PBS Information ▾

Browse the PBS ▾

For Health Professionals ▾

For Industry ▾

News ▾

Publication Download ▾

Contacts ▾

## SEPERCATINIB

Information current as at: 1 January 2025



Submission  
received for July  
2024 PBAC  
meeting



Opportunity for  
consumer  
comment



PBAC meeting



PBAC outcome  
published



Lodgement of  
required  
documentation



Agreement to  
listing  
arrangements



7

Government  
processes



8

Medicine listed on  
the PBS

Legend: Completed In progress Not applicable Yet to commence

# Avaliação da Agência Francesa – COMMISSION DE LA TRANSPARENCE – AVIS CONDITIONNEL 2 JUIN 2021

**Unfavourable opinion for reimbursement, in first-line therapy**, as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Maintenance of the favourable opinion for reimbursement, in second and later-line therapy only**, as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). (See Transparency Committee opinion of 2 June 2021). This opinion of June 2021 had been **conditional** on the reassessment of this medicinal product within a maximum period of three years on the basis of the results of the phase 3 study in first-line treatment (LIBRETTO-431, primary analysis for end 2023) in RET fusion-positive NSCLC, in this indication.

## What therapeutic improvement?

No clinical added value, on the basis of currently available data.

## Clinical Benefit

Low

The clinical benefit of RETSEVMO (selpercatinib) remains low in second and later-line therapy, as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), pending new efficacy and safety data.

Insufficient

The clinical benefit of RESTEVMO (selpercatinib) is insufficient to justify public funding, in first-line therapy, as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).



NÃO FOI SUPERIOR A IMUNO + QUIMIO NA SOBREVIDA GLOBAL E FOI MAIS TÓXICO DO QUE O COMPARADOR QUE USOU 3 MEDICAMENTOS



HÁ DIVERGÊNCIAS ENTRE AS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS. AS QUE INCORPORARAM O FIZERAM COM RESTRIÇÕES E MEDIANTE NEGOCIAÇÃO DE PREÇOS, COLETA DE DADOS E REAVALIAÇÃO PROGRAMADA, O QUE NÃO REFLETE A REALIDADE DA ANS



NÃO É CUSTO-EFETIVO COM O LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR DE NENHUMA DAS AGÊNCIAS DE INCORPOERAÇÃO



A INCORPOERAÇÃO DO SELPERCATINIBE IMPLICA EM CUSTOS INCREMENTAIS DE PELO MENOS 36 MILHÕES EM 5 ANOS

# Recomendação

Desfavorável à inclusão do Selpercatinibe, não apresentou ganho de sobrevida global, aumentou os eventos adversos graves, estudo em andamento e não se mostrou custo-efetivo em nenhuma agência do mundo.



**Unimed**  
Belo Horizonte

UAT 147

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

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

36ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

23/01/2025

- **Protocolo:** 2024.2.00023
- **Proponente:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA
- **Nº UAT:** 147
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Selpercatinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para fusão RET (RET+)
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Quimioterapia e imunoterapia (pembrolizumabe), combinadas ou isoladas, disponíveis na Saúde Suplementar

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

<b>P (população)</b>	Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado e positivo para fusão RET (CPNPC RET+)
<b>I (intervenção)</b>	<b>Selpercatinibe</b>
<b>C (comparadores)</b>	Quimioterapia e imunoterapia (pembrolizumabe), combinadas ou isoladas, disponíveis na Saúde Suplementar
<b>O (desfecho)</b>	<b>Primários:</b> Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão e Eventos adversos graves <b>Secundários:</b> Quaisquer eventos adversos; Qualidade de vida e Taxa de resposta tumoral completa
<b>T (tipos de estudos)</b>	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)

□ O Proponente incluiu duas publicações referentes ao estudo **LIBRETTO-001** (Drilon et al, 2023 e De Braud et al, 2024), e duas relativas ao **LIBRETTO-431** (Zhou et al, 2023 e Pérol et al, 2024).

❖ **LIBRETTO-001: estudo clínico, aberto de Fase I-II, braço único**

- **Drilon et al, 2023:** avaliar a eficácia do selpercatinibe em 1<sup>ª</sup> e 2<sup>ª</sup> linhas de tratamento (N = 316)
- **De Braud et al, 2024:** avaliar a eficácia do selpercatinibe em 1<sup>ª</sup> linha de tratamento (N = 136)

❖ **LIBRETO-431: ensaio clínico randomizado, de Fase III**

- **Zhou et al, 2023:** comparar eficácia e segurança entre selpercatinibe e quimioterapia à base de platina com ou sem pembrolizumabe em 1<sup>ª</sup> e 2<sup>ª</sup> linhas de tratamento (N = 212)
- **Pérol et al, 2024:** examinar a atividade do selpercatinibe no SNC com foco em seu efeito protetor, em pacientes sem metástases basais no SNC (N = 192)

- Os Pareceristas incluíram os estudos **LIBRETTO-431** (20 publicações), **LIBRETTO-001** (34 publicações) e o estudo **LIBRETTO-321** (6 publicações). No total, foram identificadas **61 referências dos três ensaios clínicos**.
  - ❖ **LIBRETTO-001 (estudo clínico, aberto de Fase I-II, braço único):** 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.
  - ❖ **LIBRETTO-431 (ensaio clínico randomizado, de Fase III):** Zhou et al. (2023) como estudo principal e Goto et al. (2023).
  - ❖ **LIBRETTO-321 (estudo clínico, de Fase II):** Lu et al. (2022) e uma publicação com dados sobre qualidade de vida (Lu et al., 2023): estudo conduzido em pacientes chineses com tumores sólidos avançados abrigando alterações ativadoras do RET. **No RAC foram discutidos somente os pacientes com CPNPC.** Cabe observar que o Proponente não incluiu o LIBRETTO-321.

- O LIBRETTO-431 é um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que comparou selpercatinibe *versus* quimioterapia a base de platina associada ou não a pembrolizumabe em pacientes com CPNPC irressecável ou metastático com fusão do gene RET.
  - Segundo o estudo, a decisão dos pacientes receberem ou não pembrolizumabe foi deixada a critério do pesquisador.
  - O Proponente relatou todos os desfechos apresentados do estudo de Zhou et al. (2023), sendo que o desfecho SG não foi relatado pois os autores consideraram os dados imaturos.
  - Os Pareceristas acrescentaram os dados de Goto et al. (2023), incluindo os dados de SG disponíveis, mesmo que considerados preliminares. Não apresentaram o estudo Pérol et al. (2024), pois este teve como foco principal avaliar a eficácia intracraniana do selpercatinibe.
  - Os Pareceristas apresentaram os dados de ambas as populações trazidas no ECR, incluindo o total de participantes randomizados (N=159/selpercatinibe e 102/controle) e os randomizados que fizeram uso de pembrolizumabe (N=129/selpercatinibe e 83/controle).
  - O Proponente apresentou os resultados do grupo ‘Intenção de Tratar’ com pembrolizumabe (n=212).

## Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas

Estudo	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
Publicação (Autor, ano)	Zhou et al., 2023	Drilon et al., 2022	Lu et al., 2022
Desenho	EC fase 3, aberto, randomizado para selpercatinibe <i>versus</i> 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><b>N = 261 pacientes randomizados e 212 no grupo ITT com pembrolizumabe</b></p>	<p>Dos pacientes com CPNPC previamente tratados: idade mediana de 61 anos (23 a 81); 60,7% com ECOG 1 e 2,8% com ECOG 2, 66,8% nunca fumaram, 89,5% do tipo adenocarcinoma; cerca de 31,2% com metástases cerebrais; uso mediano de 2 terapias sistêmicas prévias (todos utilizaram terapias a base de platina)</p> <p>Dos pacientes com CPNPC virgens de tratamento: idade mediana de 63 anos (23 a 92); 58% com ECOG 1 e 5,8% com ECOG 2, 69,6% nunca fumaram, 89,9% do tipo adenocarcinoma; cerca de 23,2% com metástases cerebrais</p> <p><b>N=356 (247 receberam quimioterapia prévia a base de platina e 69 pacientes não tratados)</b></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 e cerca de 36,2% tinham metástases cerebrais.</p> <p>36 (76,6%) pacientes foram tratados previamente e 11 (23,4%) eram virgens ao tratamento</p> <p>Ao todo, 34 (72,3%) dos pacientes foram previamente tratados com quimioterapia a base de platina.</p> <p><b>N=47 com CPNPC</b></p>

## Características dos estudos incluídos na análise dos Pareceristas:

Estudo	LIBRETTO-431 [NCT04194944]	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	LIBRETTO-321 (NCT04280081)
Intervenção	<b>Selpercatinibe</b> (160mg oral 2x/dia, ciclos de 21 dias)	<b>Selpercatinibe</b> (Fase II: 160mg oral 2x/dia ciclos de 28 dias)	<b>Selpercatinibe</b> (Fase II: 160mg oral 2x/dia ciclos de 28 dias)
Comparador	<b>Pemetrexede</b> (500 mg/m <sup>2</sup> de superfície corporal a cada 3 semanas), com suplementação de vitaminas, <b>juntamente com a</b> opção do investigador de utilizar <b>quimioterapia a base de platina (carboplatina ou cisplatina) associada ou não ao pembrolizumabe</b> (200 mg, ciclos de 21 dias em um máximo de 35 ciclos)	Não se aplica	Não se aplica
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<p><b>Primário:</b> Sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado</p> <p><b>Secundário:</b> Taxa de controle da doença avaliada por central independente; <b>Taxa de resposta completa (TRC)</b>; Duração da resposta; <b>Sobrevida global (SG)</b>; TRC intracraniana; Duração mediana da resposta intracraniana; <b>Tempo para deterioração dos sintomas pulmonares</b>; Concordância dos resultados do teste RET do laboratório local e do laboratório central; Tempo mediano para progressão do sistema nervoso central; Duração da resposta intracraniana; <b>Segurança</b></p> <p><b>Time point:</b> mediana de acompanhamento de 19 meses</p>	<p><b>Primário:</b> Taxa de resposta objetiva de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado</p> <p><b>Secundário:</b> Sobrevida livre de progressão (SLP); Taxa de resposta completa (TRC); Duração da resposta; Sobrevida global (SG); Duração da resposta para sistema nervoso central; Segurança</p> <p><b>Time point:</b> mediana de acompanhamento de 20 meses</p>	<p><b>Primário:</b> Taxa de resposta completa de acordo com um comitê de revisão central independente e cegado</p> <p><b>Secundário:</b> 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); Sobrevida global (SG); Parâmetros farmacocinéticos; Segurança</p> <p><b>Time point:</b> mediana de acompanhamento de 9,7 meses</p>
Financiamento	Loxo Oncology e Eli Lilly	Loxo Oncology e Eli Lilly	Eli Lilly

- Em suma, segundo o Relatório de Análise Crítica - RAC, os resultados obtidos no ECR LIBRETTO-431:
  - A SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP):
    - Para a população tratada com pembrolizumabe foi de **24,8 meses** (IC 95%; 16,9 até não estimável-NI) no grupo SELPERCATINIBE e de **11,2 meses** (IC 95%; 8,8 a 16,8) no grupo CONTROLE (**HR 0,46, IC 95% 0,31 a 0,70**);
    - Para a população total foi de **24,8 meses** (IC 95%, 17,3 até não estimável-NI) no grupo SELPERCATINIBE e de **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% no SELPERCATINIBE *versus* 6% no 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 **SOBREVIDA GLOBAL** são imaturos, segundo os próprios autores do ECR.
  - Em relação aos desfechos de segurança:
    - **EVENTOS ADVERSOS  $\geq$  GRAU 3:** incidência de **70%** (111/158) no SELPERCATINIBE e **57%** (56/98) no CONTROLE.
    - **QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS** foram **semelhantes entre os grupos**.

### □ Quanto ao estudo clínico sem braço comparador LIBRETTO-001:

- A SOBREVIDA GLOBAL (SG) não foi alcançada.
  - Obteve 35% dos pacientes em 1<sup>a</sup> L 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.
  - Os dados de SG e SLP podem ser considerados exploratórios visto a ausência de braço comparador.
- A TAXA DE RESPOSTA COMPLETA foi de 6% no SELPERCatinibe em 1<sup>a</sup> linha e 7% no grupo com tratamento prévio.
- A incidência de EVENTOS ADVERSOS  $\geq$  GRAU 3 foi de 71,9%.

### □ E sobre o estudo clínico sem braço comparador LIBRETTO-321:

- 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 1<sup>a</sup> 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  $\geq 3$ .

❖ **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.**

# APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

## Resultados dos estudos incluídos pelos Pareceristas por desfechos de EFICÁCIA

Estudo (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL (SG)	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	QUALIDADE DE VIDA
LIBRETTO-431 (Zhou, 2023 e Goto, 2023)	<p><b>Dados considerados imaturos; apresentando <i>análise interina de 28,6% (50 mortes)</i>, com base no número alvo de 175 mortes na população com intenção de tratar.</b></p> <p><b>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</b></p> <p><b>HR 0,961; IC 95% 0,503 a 1,853</b></p> <p>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><b>População total (N=261)</b></p> <p><b>HR 1,042; IC 95% 0,578 a 1,879;</b></p> <p>IC compatível com redução de 43% a um aumento de 88% do risco de morte com o uso de SELPERCATINIBE comparado ao CONTROLE.</p>	<p><b>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</b></p> <p><b>24,8 meses</b> (IC 95%, 16,9 até não estimável-NI) no grupo SELPERCATINIBE e</p> <p><b>11,2 meses</b> (IC 95%, 8,8 a 16,8) no grupo CONTROLE.</p> <p><b>HR 0,46; IC 95% 0,31 a 0,70</b></p> <p><i>IC compatível com redução de 69% a 30% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de SELPERCATINIBE comparado ao CONTROLE.</i></p>	<p><b>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</b></p> <p><b>7% (9/129) no grupo SELPERCATINIBE e</b></p> <p><b>6% (5/83) no grupo CONTROLE</b> apresentaram resposta completa.</p> <p><b>RR = 1,15; IC 95% 0,40 a 3,33</b></p> <p>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><b>NSCLC-SAQ Diferença minimamente importante ≥2 pontos</b></p> <p><b>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</b></p> <p><b>HR =0,34, IC 95%, 0,20 a 0,55</b></p> <p><i>O risco de agravamento dos sintomas pulmonares foi compatível com redução de 80% a 45% em comparação ao controle.</i></p> <p>Piora dos sintomas pulmonares no grupo SELPERCATINIBE foi de <b>30</b> participantes [23%] vs. <b>36</b> [43%] no grupo CONTROLE.</p> <p><b>População total (N=261)</b></p> <p><b>HR =0,34, IC 95%, 0,22 a 0,53</b></p> <p><i>O risco de agravamento dos sintomas pulmonares foi compatível com redução de 78% a 47% em comparação ao controle.</i></p> <p><b>(Zhou, 2023)</b></p>

## Resultados dos estudos incluídos pelos Pareceristas por desfechos de EFICÁCIA

Estudo (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL (SG)	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	QUALIDADE DE VIDA
LIBRETTO-431 (Zhou, 2023 e Goto, 2023)	<p><i>Com aproximadamente 21 meses de tempo mediano de acompanhamento, mais de 76% dos pacientes em cada grupo ainda estavam vivos na data limite.</i></p> <p>(Zhou, 2023)</p>	<p><b>População total (N=261)</b></p> <p><b>24,8 meses</b> (IC 95%, 17,3 até não estimável-NI) no grupo <b>SELPERCATINIBE</b> e</p> <p><b>11,2 meses</b> (IC 95%, 8,8 a 16,8) no grupo <b>CONTROLE</b>.</p> <p><b>HR 0,48; IC 95% 0,33 a 0,70</b> <i>IC compatível com redução de 67% a 30% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de SELPERCATINIBE comparado ao CONTROLE.</i></p> <p>(Zhou, 2023)</p>	<p><b>População total (N=261)</b></p> <p><b>8% (12/159) no grupo SELPERCATINIBE e</b></p> <p><b>5% (5/102) no grupo CONTROLE</b> apresentaram resposta completa.</p> <p><b>RR = 1,53; IC 95% 0,56 a 4,24</b> 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>QLQ-C30 Diferença minimamente importante ≥5 pontos</u></p> <p><b>População tratada com pembroluzumabe (N=212)</b></p> <p><u>HR 0,54; IC 95% 0,39 a 0,75</u> <i>IC compatível com um risco de deterioração da qualidade de vida entre 25% e 61% em comparação ao grupo CONTROLE.</i></p> <p><u>NSCLC-SAQ Diferença minimamente importante ≥2 pontos</u></p> <p><b>Valor igual ao estudo de Zhou, 2023 (Goto, 2023)</b></p>

## Resultados dos estudos incluídos pelos Pareceristas por 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><u>RR 1,48; IC 95% 0,98 a 2,25</u></p> <p><i>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.</i></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><u>RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,03</u></p>
	<p>A incidência de eventos adversos <math>\geq 3</math> grau foi 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><i>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.</i></p> <p>(Zhou, 2023)</p>

# RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA

## Análise dos PARECERISTAS

	Risco de viés ou Qualidade Metodológica																		
	Análise dos Pareceristas																		
	LIBRETTO-001																		
	LIBRETTO-321																		
	LIBRETTO-431																		
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): Eventos adversos graves	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Selective reporting (reporting bias)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Other bias	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

- Os Pareceristas 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 consideraram os estudos **LIBRETTO-001** e **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).

- Os Pareceristas avaliaram o **ECR LIBRETTO-431** e consideraram a certeza da evidência variando de **moderada a muito baixa**.
  - Julgou-se a certeza da evidência, quando comparado selpercatinibe ao uso de quimioterapia a base de platina + pemetrexede associado ou não ao pembrolizumabe, como:
    - **MODERADA** para **sobrevida livre de progressão**
    - **BAIXA** para **eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e qualidade de vida**
    - **MUITO BAIXA** para **sobrevida global e taxa de resposta completa.**

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

- ☐ Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito a partir dos estudos analisados.

### Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparadores:** Imunoterapia combinada à quimioterapia, composta por pembrolizumabe, pemetrexede e carboplatina
- **Razão de custo-utilidade incremental:** R\$ 486.135,09 por QALY ganho

### Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- 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 quando o estudo LIBRETTO-431, que embasou a análise da eficácia, já apresentava uma comparação direta;
- Além disso, esta MAIC não foi apresentada na análise clínica do proponente, sem uma justificativa para incluir um estudo não mencionado na análise da eficácia como base para a análise econômica;
- Por fim, a MAIC utilizada não foi publicada em periódico científico e não é possível reproduzi-la sem os dados individuais dos participantes.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 63 pacientes
- **Comparadores:** Pembrolizumabe + pemetrexede + platina

Platinas

- **Fonte de custos:** CMED PF 18%
- **Difusão:**

Tecnologia	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%
Média anual de 29 pacientes tratados com selpercatinibe					

- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 62,7 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 12,5 milhões

## Considerações sobre a AIO:

- 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.
- Foi calculado um cenário adicional como análise de sensibilidade, na qual se considerou qualquer tipo de CPNPC (e não apenas adenocarcinomas).

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS – Análise de Sensibilidade

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 106 pacientes (qualquer tipo de CPNPC, não apenas adenocarcinomas)
- **Comparadores:** Pembrolizumabe + pemetrexede + platina

Platinas

- **Fonte de custos:** CMED PF 18%
- **Difusão:**

Tecnologia	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%
Média anual de 48 pacientes tratados com selpercatinibe					

- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 104,5 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 20,9 milhões

- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do selpercatinibe para tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático fusão RET+ é baseada em 1 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+pembroluzumabe e HR 1,42, IC95% 0,58 para 1,87 *versus* quimio+pemetrexede; muito baixa certeza da evidência)
  - **Provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão**(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)

- Pode aumentar o risco de eventos adversos graves (RR 1,48, IC 95% 0,98 para 2,25; baixa certeza da evidência)
- Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso (RR 1,01, IC 95% 0,98 para 1,03; baixa certeza da evidência)
- É incerto o seu efeito 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 avaliação econômica elaborada pelo proponente apresentou uma RCUI de R\$ 486.135,09/QALY. Ressalta-se que os dados de efetividade (sobrevida global) utilizados na custo-utilidade do proponente foram extrapolados por meio da realização de uma MAIC que não foi apresentada em sua análise clínica.
- ❑ No recálculo realizado pelos pareceristas foi estimado um impacto orçamentário incremental de R\$ 12,5 milhões/ano em média para o cenário em que são considerados apenas pacientes com adenocarcinomas (população elegível 63 pacientes/ano em média) e de R\$ 20,9 milhões/ano considerando pacientes com CPNPC, não apenas adenocarcinomas (população elegível 106 pacientes/ano em média).



DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS\\_reguladora](#)



[comipay/ans\\_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

**36ª Reunião Técnica da COSAÚDE**
**23/01/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPOLLO FAVERET	ANS
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
3	ANETE GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	CSI NATS HCFMRP
7	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	FABIANA FERNANDES SANTIAGO	ELI LILLY
16	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
17	FERNANDO CÉSAR VICENTE DE PAULA	CMB
18	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
19	FRANCISCO CARDOSO	CFM
20	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
21	GEISA LUZ	AFAG
22	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
23	IVANI FRANCISCO DE OLIVEIRA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA

24	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
25	JULIANA FESTA DE VASCONCELLOS	SERVIER
26	LÉLIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	UNIMED BH
27	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
28	LUANA FERREIRA LIMA	ABRASTA
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
31	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
32	MARTA SUNDFELD	ANS
33	MAURO DANIEL SPINA DONADIO	ONCOCLINICAS - SERVIER
34	MILENA PEREZ MAK	MEDICA CONVIDADA LILLY
35	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
36	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
37	ROGÉRIO HOEFLER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
38	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
39	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
42	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).
43	WILLIAM NASSIB WILLIAM JUNIOR	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)