



PROCESSO Nº: 33910.011099/2024-47  
NOTA TÉCNICA Nº 32/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

INTERESSADOS:

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS  
DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DOS PRODUTOS - DIPRO  
DIRETORIA ADJUNTA DA DIPRO - DIRAD/DIPRO  
GERÊNCIA GERAL DE REGULAÇÃO ASSISTENCIAL - GGRAS  
GERÊNCIA DE COBERTURA ASSISTENCIAL E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - GCITS

1. ASSUNTO

- 1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final – NTRF**, que tem por objetivo apresentar:
- I - as recomendações finais para as Propostas de Atualização do Rol – PARs elegíveis vinculadas às Unidades de Análise Técnica - **UATs nº 122 e nº 127**, para fins de deliberação quanto à atualização do Rol;
  - II - o relatório de consolidação da participação social ampliada (Consulta Pública nº 129/2024 e Audiência Pública nº 42/2024);
  - III - os relatórios finais da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - **COSAÚDE**, elaborados em sua 31ª Reunião Técnica – RT; e
  - IV - a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

2. CONTEXTO

- 2.1. O rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é regulamentado pelas disposições da Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14.307/2022) e da Resolução Normativa - RN nº 555/2022.
- 2.2. A presente NTRF trata do resultado da etapa de avaliação final das PARs elegíveis vinculadas às UATs nº 122 (SEI nº 29119774) e nº 127 (SEI nº 29119825), e visa apresentar os itens dispostos nos artigos 29 e 30 da RN nº 555/2022, conforme segue:

Art. 29. Finalizadas as discussões nas RTs, a unidade competente da DIPRO apresentará NTRF, que será objeto de deliberação da DICOL e deverá conter:

- I - as recomendações finais das propostas de atualização do Rol submetidas à discussão na COSAÚDE;
- II - relatório de consolidação da participação social ampliada; e
- III - quando couber, minuta da resolução normativa que atualizará a lista de coberturas assistenciais obrigatórias e, se for o caso, de diretrizes de utilização, que compõem o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Art. 30. O relatório final da COSAÚDE será apresentado à DICOL por ocasião da deliberação da NTRF.

3. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

- 3.1. Em consonância com as etapas do rito processual de atualização do Rol, após uma análise de elegibilidade positiva, foram elaborados pela ANS estudos técnicos (Relatório de Análise Crítica – RAC) para as PARs elegíveis vinculadas às UATs nº 122 (SEI nº 29487611) e nº 127 (SEI nº 29487792), seguidos pela discussão inicial das tecnologias na RT da COSAÚDE nº 28 realizada nos dias 24 (<https://www.youtube.com/watch?v=Runi4zFpin0>) e 25/04/2024 (<https://www.youtube.com/watch?v=fnHv1QFEw9k>), com produção dos relatórios preliminares da comissão, UAT nº 122 (SEI nº 29362460) e nº 127 (SEI nº 29362475), em observância ao § 3º do art. 10-D, da Lei nº 9.656/1998.
- 3.2. Ato contínuo, as Recomendações Técnicas Preliminares – RP para as UATs nº 122 e nº 127 foram apresentadas à DICOL para apreciação e deliberação mediante Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, NOTA TÉCNICA Nº 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (SEI nº 29486341), conforme quadro nº 1.

QUADRO Nº 1: RECOMENDAÇÕES PRELIMINARES PARA AS UATs Nº 122 E Nº 127, CONFORME NOTA TÉCNICA Nº 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

PROTOCOLO	PROPONENTE	UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
-----------	------------	------	------------	------------------	-------------------------

PROTOCOLO	PROPONENTE	UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
2023.2.000170	Leo Pharma Ltda.	122	Brodalumabe	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia	Desfavorável
2024.2.000180	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	127	Ibrutinibe	Em combinação com venetoclax, para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha	Favorável

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

3.3. Apreciada a NTRP, foi aprovada pela DICOL, em sua 3ª Reunião Extraordinária, realizada em 13/05/2024, a submissão das recomendações preliminares para as UATs nº 122 e nº 127 ao mecanismo de participação social ampliada, Consulta Pública - CP (nº 129/2024) e Audiência Pública (nº 42/2024) , em cumprimento aos incisos III e IV, do §11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998.

4. PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

4.1. Os mecanismos de participação social ampliada têm como objetivo captar as opiniões e os valores dos pacientes, dos atores do mercado de saúde suplementar e da sociedade em geral, quanto às tecnologias e recomendações preliminares elaboradas para as propostas de atualização do Rol elegíveis.

4.2. A Consulta Pública - CP relacionada às recomendações preliminares para as UATs nº 122 e nº 127, CP nº 129/2024, foi realizada no período de 16/05/2024 a 04/06/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 94, Seção 1, pag. 62, de 16/05/2024 (SEI nº 29648726).

4.3. Toda documentação relacionada à CP nº 129/2024, inclusive a planilha (SEI nº 30114651) com as contribuições recebidas pela Agência, está disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-129>.

4.4. O quadro nº 2 a seguir apresenta a consolidação quantitativa das contribuições.

QUADRO Nº 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA CP Nº 129/2024

UAT¹	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	Nº DE CONTRIBUIÇÕES	CONCORDÂNCIAS	DISCORDÂNCIAS	CONCORDÂNCIAS/ DISCORDÂNCIAS PARCIAIS
122	Brodalumabe	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia	Desfavorável	2563	2552 (99,57%)	11 (0,42%)	0 (0,0%)
127	Ibrutinibe	Em combinação com venetoclax, para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha	Favorável	493	483 (98,00%)	9 (1,82%)	1 (0,20%)

¹UAT - Unidade de Análise Técnica

4.5. Ressalta-se que, após as contribuições recebidas no âmbito da consulta pública, especificamente no que diz respeito ao impacto orçamentário (AIO), foi realizado um recálculo considerando novos parâmetros de preços para três tecnologias comparadoras. Diferentemente do cálculo original, os novos resultados apontaram para uma perspectiva de economia, variando de R\$ 69,3 milhões a R\$ 56,1 milhões (médias anuais), conforme os cenários de difusão da tecnologia.

4.6. Ocorre que o cálculo inicialmente realizado considerava o menor preço disposto na CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) para os produtos etanercepte, adalimumabe e infliximabe, considerando as respectivas alternativas biossimilares, de forma a manter uma proximidade aos parâmetros utilizados pelos proponentes na submissão da proposta de incorporação. Entretanto, após pesquisa junto à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), verificou-se o entendimento de que ainda persiste a necessidade de avançar na avaliação e acompanhamento específicos para a possibilitar a intercambialidade dos medicamentos de referência por biossimilares no Brasil.

4.7. Adicionalmente, em 27/03/2024, foram extraídas informações de utilização das tecnologias no TISS (Troca de Informações em Saúde Suplementar), onde foi possível observar que os medicamentos de referência são majoritariamente utilizados no âmbito da saúde suplementar.

a) Etanercepte – medicamento de referência: ENBREL, utilizado em 87,2% dos eventos ocorridos nos anos de 2022 a 2024;

b) Adalimumabe – medicamento de referência: HUMIRA, utilizado em 99,3% dos eventos ocorridos nos anos de 2022 a 2024;

c) Infliximabe – medicamento de referência: REMICADE, utilizado em 63,0% dos eventos ocorridos nos anos de 2022 a 2024.

4.8. Por esses motivos o novo estudo realizado passou a considerar os valores dos medicamentos de referência, Remicade®, Humira® e Enbrel®, tendo como resultado a expectativa de economia de recursos a partir da incorporação da tecnologia proposta.

4.9. Em prosseguimento às atividades de participação social e em conformidade ao arcabouço legal vigente, as Audiências Públicas - AP devem ocorrer nos casos previstos no inciso IV, do parágrafo 11, do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. Neste sentido, a audiência pública para a recomendação preliminar desfavorável vinculada à UAT nº 122, AP nº 42/2024, foi realizada em 29/05/2024, conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 99, Seção 3, pág. 120 de 23/05/2024 (SEI nº 29684604).

4.10. Após análise das contribuições da CP e da AP, foi elaborado o **Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada**, que integra esta NTRF e comporta os relatórios de consulta pública elaborados para as UATs em pauta nesta NT, nº 122 (SEI nº 29923827) e nº 127 (SEI nº 29945452); e o relatório da AP nº 42/2024 (SEI nº 29718380).

4.11. O Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada observa o disposto no art. 9º, da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019, e visa dar transparência à participação da sociedade no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

## 5. COSAÚDE

5.1. Finalizada a análise das contribuições da participação social ampliada, foi realizada, nos dias 16 e 17/07/2024, a 31ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, para apresentação dos relatórios de consulta pública vinculados às UATs em comento nesta NTRF.

5.2. Concluídas as apresentações dos relatórios, foram feitas novas discussões sobre as tecnologias e, em observância ao inciso V, do parágrafo 11, do art. 10, da Lei nº 9.656/1998, foram elaborados os relatórios com os aportes finais da COSAÚDE para as UATs nº 122 (SEI nº 29994912) e nº 127 (SEI nº 29994938), que integram esta NTRF.

5.3. O conteúdo integral da 31ª RT da COSAÚDE está disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=jex1HPfs-vA> (dia 16/07/2024) e <https://www.youtube.com/watch?v=Mo1c6fS7yJw> (dia 17/07/2024).

## 6. RECOMENDAÇÃO FINAL

6.1. Por todo o exposto, consolidadas as contribuições dos mecanismos de participação social dirigida (RTs preliminar e final da COSAÚDE) e ampliada (Consulta Pública e Audiência Pública), e concluídos os estudos técnicos das tecnologias, o quadro nº 3 apresenta as recomendações finais, devidamente motivadas, para as UATs nº 122 e nº 127.

6.2. Em relação ao quadro nº 1 desta NT, que trata da etapa de avaliação preliminar, cabe esclarecer que houve mudança na recomendação técnica de desfavorável para favorável à incorporação para a UAT nº 122 - Brodalumabe para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia.

### QUADRO Nº 3: RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA AS UAT Nº 122 E Nº 127

UAT <sup>1</sup>	TECNOLOGIA	INDICAÇÃO DE USO	RECOMENDAÇÃO FINAL	MOTIVAÇÃO
122	Brodalumabe	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia	Favorável	A melhor evidência científica atual sobre eficácia e segurança de Brodalumabe para tratamento da psoríase em placa moderada a grave é baseada nos ensaios clínicos randomizados (ECR) AMAGINE-2 e AMAGINE-3, que compararam Brodalumabe com Ustequinumabe e com placebo, e no ECR COBRA (2024), que o comparou com o Guselcumabe em pacientes não respondedores a Ustequinumabe. Em relação aos outros sete imunobiológicos disponíveis na saúde suplementar para a mesma indicação, as evidências são indiretas, baseadas em revisões sistemáticas com meta-análises em rede (FAHRBACH, 2021 e YASMEEN, 2022). Os resultados dessas evidências mostraram superioridade estatística de Brodalumabe em relação aos inibidores de TNF-alfa <sup>2</sup> (Certolizumabe-pegol, Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe) e ao inibidor da IL-12 e IL-23 (Ustequinumabe), tratando-se de dados de comparações indiretas de revisão sistemática avaliada com qualidade metodológica criticamente baixa. Nos estudos AMAGINE, Brodalumabe apresentou superioridade em relação a Ustequinumabe, com maiores chances de alcance do PASI 75 e 100 e do escore de qualidade de vida (média de 60% alcançaram DLQI 0/1), com a certeza da evidência variando de alta a moderada. Ademais, Brodalumabe mostrou maior frequência de eventos adversos em geral, com menos eventos adversos graves que Ustequinumabe, sendo semelhante a Guselcumabe (inibidor da IL-23) para eventos graves, conforme COBRA, 2024 (certeza da evidência baixa). Assim, apesar de subsistirem incertezas quanto aos benefícios adicionais de Brodalumabe em comparação aos imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar para casos de psoríase grave, o corpo de evidências científicas disponível demonstra a sua eficácia e segurança, com efetividade comparável às outras opções que constam do rol, notadamente quanto a respostas rápidas e a taxas de melhoria clínica PASI nas primeiras 12 semanas (Warren et al., 2020). Desta forma, sua incorporação representa uma opção adicional ao arsenal terapêutico, com mecanismo de ação (inibidor da IL-17RA) que difere das opções atuais, propiciando alternativa a pacientes refratários aos anti-TNFs e, principalmente, aos inibidores de outras interleucinas e suas subunidades já abarcadas atualmente no Rol. A avaliação econômica apresentada pelos proponentes foi considerada limitada, tendo indicado que a tecnologia seria o terceiro medicamento com menor custo de resposta. Quanto ao impacto orçamentário incremental, este foi revisado a partir de entendimentos decorrentes de contribuições da consulta pública. Assim, para uma população elegível estimada em 45.189 pessoas (média anual), o recálculo resultou em uma perspectiva de economia, que variou de R\$ 69,3 milhões a R\$ 56,1 milhões (médias anuais), conforme os cenários de difusão da tecnologia.
127	Ibrutinibe	Em combinação com venetoclax, para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha	Favorável	A evidência atualmente disponível para a combinação Ibrutinibe associada ao Venetoclax (I+V) em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica em primeira linha de tratamento é baseada em dois ensaios clínicos randomizados (GLOW e ERADIC). De acordo com o estudo GLOW, I+V mostrou que quando comparado à obinutuzumabe associada à clorambucila: reduz o risco de morte em 53% (evidência de baixa certeza) e reduz em 79% o risco de progressão da doença (evidência de muito baixa certeza). Apesar das incertezas do ponto de vista das evidências (aumento de SG e SLP) <sup>3</sup> , há que se considerar que se trata de mais uma opção terapêutica, sendo uma combinação que contempla dois medicamentos administrados por via oral e com tratamento de dose fixa. A estimativa de impacto orçamentário para uma população-alvo média anual de 524 pacientes é de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano. A economia gerada deriva do fato do regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com Ibrutinibe ou Acalabrutinibe serem contínuos, e depende da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

<sup>1</sup>UAT - Unidade de Análise Técnica<sup>2</sup>TNF - Fator de Necrose Tumoral<sup>3</sup>SG - Sobrevida Global, SLP - Sobrevida Livre de Progressão

## 7. MINUTA DE RESOLUÇÃO NORMATIVA

7.1. Em observância ao inciso III do art. 29 da RN nº 555/2022, a versão final da minuta de resolução normativa para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde encontra-se anexada ao presente processo (SEI nº 30112233).

## 8. VACÂNCIA DA NORMA

8.1. O processo de atualização do Rol tem sido objeto de contínuo aprimoramento, sempre com o objetivo de se alcançar maior padronização, transparência, previsibilidade e efetiva participação social. A cada ciclo de atualização e aprimoramento, o grau de complexidade técnica e administrativa do processo tornaram evidente a premência em se estabelecer a normatização do rito administrativo da atualização do Rol.

8.2. Por conseguinte, visando encontrar uma solução que pudesse diminuir o tempo de revisão da periodicidade de publicação do Rol sem que isso pudesse comprometer a qualidade técnica das análises, a transparência na tomada de decisão e a ampla participação social no processo, em um cenário de mão de obra de qualificação específica e escassa, foi elaborada uma proposta de reorganização do processo do Rol com redução do prazo de publicação da atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde na periodicidade semestral. Tal proposta resultou na publicação a RN nº 470, de 9 de julho de 2021.

8.3. Ato contínuo, em decorrência da edição da Medida Provisória - MP nº 1.067, de 2 de setembro de 2021, que alterou a Lei nº 9.656/1998, para dispor sobre o processo de atualização das coberturas no âmbito da saúde suplementar, fez-se necessário revisitar o processo de atualização do Rol até a conclusão do processo legislativo.

8.4. Dessa forma, foi publicada a RN nº 474, de 25 de novembro de 2021, que dispõe sobre a constituição e o funcionamento da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE e da participação social na atualização do Rol, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

8.5. Com a aprovação da MP nº 1.067, de 2021, na forma de Projeto de Lei de Conversão, com emendas nº 29, de 2021, que foi convertido na Lei nº 14.307, de 3 de março de 2022, foram iniciados estudos e discussões direcionados à atualização do normativo que trata do rito de atualização do Rol, por determinação da citada lei, que alterou a Lei nº 9.656, de 1998.

8.6. Diante disso, como resultado dos estudos e debates realizados pela área técnica somados às contribuições da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, da Consulta Pública nº 99, do corpo técnico de outras diretorias da ANS, do Ministério da Economia e as recomendações da PROGE, foi publicada, em 16/12/2022, a RN nº 555/2022, vigente desde 2/1/2023.

8.7. Importante salientar que, na ocasião da revisão da RN nº 439/2018, a qual culminou com a publicação da RN nº 470/2021, pontuou-se a complexidade do processo de atualização do Rol que inclui etapas técnicas especializadas, atividades administrativas e operacionais evidenciando a multiplicidade de aspectos que precisam ser contemplados a fim de se reduzir os prazos do rito processual de atualização do Rol. Nesse sentido, considerando as etapas de elegibilidade, análise técnica, discussão nas reuniões técnicas do Rol, consulta pública, inclusão nos anexos da norma, apreciação e aprovação da DICOL, decidiu-se que seria necessário um prazo de até 18 (dezoito) meses para a sua conclusão.

8.8. No entanto, a MP nº 1.067, de 2021 determinou uma redução severa do prazo máximo do ciclo de atualização do Rol em comparação àquele estabelecido pela RN nº 470/2021. Assim, o prazo para conclusão da análise da propostas de atualização do Rol foi definido em 120 (cento e vinte) dias, prorrogável por mais 60 (sessenta) dias, sob pena de inclusão automática da tecnologia no Rol.

8.9. Com a conversão da MP nº 1.067/2021 na Lei nº 14.307, de 2022, houve alteração dos prazos anteriormente definidos, de modo que o §7º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 passou a estabelecer que a atualização do Rol seria realizada por meio da instauração de processo administrativo, a ser concluído no prazo de 180 (cento e oitenta) dias, prorrogável por mais 90 (noventa) dias quando as circunstâncias o exigissem.

8.10. Já o § 8º do referido art. 10 foi incluído com o objetivo de priorizar a análise das Propostas de Atualização do Rol - PARs que tiverem como objeto as tecnologias em saúde voltadas ao tratamento do câncer, previstas nas alíneas “c” do inciso I e “g” do inciso II do caput do art. 12 da Lei nº 9.656, de 1998, devendo ser concluída no prazo de 120 (cento e vinte) dias, prorrogável por 60 (sessenta) dias.

8.11. Assim, verifica-se que a Lei nº 14.307, de 2022 não estabeleceu prazos para a efetiva disponibilização do procedimento incorporado ao Rol, mas, tão somente, prazos para a manifestação conclusiva da ANS quanto às PARs.

8.12. Da mesma forma, a RN nº 555/2022 não trouxe regra quando ao início da vigência da RN de incorporação de tecnologia no Rol.

8.13. Todavia, após esse período de alterações do processo, culminando no aprimoramento sistemático de atualização do Rol, esta área técnica vislumbrou a necessidade de estabelecimento de prazo de vacância para a vigência das resoluções normativas que incorporaram novas tecnologias em saúde no Rol, após o qual a sua disponibilização passaria a ser obrigatória na saúde suplementar.

8.14. Isso porque, a inclusão de uma nova tecnologia em saúde no Rol, e consequente disponibilização aos beneficiários demanda providências operacionais importantes, requerem um intervalo temporal para sua efetivação, tais como, sua inclusão na Tabela Unificada da Saúde Suplementar - TUSS e na Codificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM, gerida pela Associação Médica Brasileira – AMB, atualização dos buscadores de cobertura disponíveis no site e no aplicativo da ANS, substituição dos anexos da RN nesse mesmo site, adequação técnica para disponibilização das tecnologias CONITEC, credenciamento de rede pelas operadoras, dentre outras.

8.15. Tendo em vista que tanto a Lei nº 9.656, de 1998, quanto a RN 555/2022 trataram apenas dos prazos para a conclusão da análise das propostas de incorporação, por meio da manifestação conclusiva da DICOL, e que, portanto, foram silentes quanto ao prazo para que as tecnologias sejam efetivamente disponibilizadas aos beneficiários, esta área técnica entendeu adequado o encaminhamento da questão à Procuradoria Federal junto à ANS - PROGE, a fim de verificar se de fato era possível a imputação de período de vacância para o início da vigência das resoluções normativas que atualizam o Rol, o que foi feito nos autos do processo nº 33910.007594/2023-71, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 9/2023/GCITS/GGRAS/DIPRO/DIPRO (SEI 26790920), encaminhada à PROGE de acordo com o DESPACHO Nº: 484/2023/DIPRO/DIPRO (SEI 26790955).

8.16. Assim, a d. PROGE concluiu, por meio do PARECER n. 00022/2023/GECOS/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790963), aprovado pelo DESPACHO n. 00190/2023/PROGE/PFANS/PGF/AGU (SEI 26790998), que:

"A) Os prazos estabelecidos nos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, são prazos processuais, que têm como destinatária a própria ANS, e visam estabelecer a duração máxima do processo administrativo de atualização do Rol.

B) Dessa constatação decorre que a observância pela ANS dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, implica que, dentro dos prazos por eles estabelecidos, a Diretoria Colegiada da ANS, órgão máximo da agência, deverá proferir decisão sobre a inclusão ou não da tecnologia em saúde objeto do PAR no Rol, sob pena de aplicação da consequência prevista no § 9º do mesmo artigo, também incluído pela Lei nº 14.307, de 2022.

C) Não se extrai dos §§ 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656, de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, mandamento que impeça as resoluções normativas editadas para atualizar o Rol de possuírem dispositivo estabelecendo período de vacância, vez que tais prazos não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol.

D) Em relação à vigência, as resoluções normativas que atualizam o Rol devem seguir as regras gerais previstas na legislação acerca desse instituto.

E) O estabelecimento do período de vacância das resoluções que atualizam o Rol deverá obedecer aos critérios previstos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019, quais sejam: 1º) data certa para entrada em vigor, 2º) interregno mínimo de uma semana após a data de sua publicação e 3º) sempre no primeiro dia do mês ou em seu primeiro dia útil. Vale repisar que esses critérios podem ser desconsiderados na hipótese de urgência justificada no expediente administrativo.

F) No que se refere a ser o período de 30 dias razoável ou não para permitir às operadoras, prestadores e ANS adotarem as providências necessárias para cumprir a nova resolução, trata-se de matéria relacionada à expertise técnica, e que extrapola, portanto, o objeto da análise jurídica.

G) Em relação às resoluções que atualizam o Rol por conta do efeito estabelecido no § 10 do art. 10, da Lei nº 9.656, de 1998, incluído pela Lei nº 14.307, de 2022, o qual estabelece a inclusão no Rol no prazo de até 60 dias das tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec, cuja decisão de incorporação ao SUS já tenha sido publicada, recomenda-se que entrem em vigor no menor tempo possível que possa decorrer dos critérios estabelecidos no art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019".

8.17. Portanto, considerando o entendimento desta área técnica, referendado pela PROGE, no sentido de que as disposições dos §§ 7º e 8º do art. 10, da Lei nº 9.656 de 1998, incluídos pela Lei nº 14.307, de 2022, não impedem que as resoluções normativas editadas para atualização do Rol possuam dispositivo estabelecendo período de vacância, uma vez que os prazos lá previstos são processuais e, portanto, não se referem ao início de garantia de cobertura de nova tecnologia em saúde incorporada ao Rol, **propõe-se que a resolução normativa ora apresentada entre em vigor no dia 2 de setembro de 2024.**

## 9. CONCLUSÃO

9.1. Por todo o exposto, apresenta-se a **Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF**, visando seu encaminhamento à Diretoria Colegiada da ANS para:

- apreciação do **relatório de consolidação das contribuições da participação social ampliada** (Consulta Pública nº 129/2024 e Audiência Pública nº 42/2024);
- apreciação dos **relatórios finais da COSAÚDE** para as UATs nº 122 e nº 127;
- apreciação e deliberação quanto às **recomendações finais** desta área técnica para as UATs nº 122 e nº 127, conforme quadro nº 3 desta NTRF; e
- apreciação e deliberação quanto à **versão final da minuta de resolução normativa** para atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

9.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo Menezes De Rezende, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde**, em 25/07/2024, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cecilia de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 25/07/2024, às 16:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **MILTON DAYRELL LUCAS FILHO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Substituto)**, em 25/07/2024, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Marques Martins, Gerente-Geral de Regulação Assistencial**, em 25/07/2024, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>, informando o código verificador **30051594** e o código CRC **951FA477**.

## RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

<b>Nº da UAT:</b>	122
<b>Classificação:</b>	Ordinária
<b>Unidade cadastral:</b>	TECIND
<b>Tecnologia em saúde:</b>	Brodalumabe
<b>Indicação de uso:</b>	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia
<b>Tipo de tecnologia em saúde:</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR:</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Procedimento/evento em saúde no Rol:</b>	TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
<b>Nº da DUT:</b>	65
<b>Nº do Protocolo</b>	2023.2.000170
<b>Recomendação Preliminar da ANS</b>	Desfavorável
<b>Motivação para a recomendação preliminar</b>	<p>A melhor evidência científica atualmente disponível sobre eficácia e segurança de Brodalumabe para tratamento da psoríase em placa moderada a grave é baseada nos ensaios clínicos randomizados (ECR) AMAGINE-2 e AMAGINE-3, que compararam Brodalumabe com Ustequinumabe e com placebo, e no ECR COBRA (2024), que o comparou com o Guselcumabe em pacientes não respondedores a Ustequinumabe. Em relação aos outros sete imunobiológicos disponíveis na saúde suplementar para a mesma indicação, as evidências são indiretas, baseadas em revisões sistemáticas com metanálises em rede (FAHRBACH, 2021 e YASMEEN, 2022). Os resultados dessas evidências mostraram superioridade estatística de Brodalumabe apenas em relação aos inibidores de TNF-alfa (Certolizumabe-pegol, Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe) e ao inibidor da IL-12 e IL-23 (Ustequinumabe), tratando-se de dados de comparações indiretas de revisão sistemática avaliada com qualidade metodológica criticamente baixa. Nos estudos AMAGINE, Brodalumabe apresentou superioridade em relação a Ustequinumabe, com maiores chances de alcance do PASI 75 e 100 e do escore de qualidade de vida (média de 60%</p>



	<p>alcançaram DLQI 0/1), com a certeza da evidência variando de alta a moderada. Ademais, Brodalumabe mostrou maior frequência de eventos adversos em geral, com menos eventos adversos graves que Ustequinumabe, sendo semelhante a Guselcumabe para eventos graves, conforme COBRA, 2024 (certeza da evidência baixa). Logo, há incertezas quanto aos benefícios adicionais de Brodalumabe em comparação aos imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar para casos de psoríase grave, notadamente em relação aos que possuem o mesmo mecanismo de ação - inibidores da IL-17A (Ixequizumabe e Secuquinumabe) e da IL-23 (Risanquizumabe).</p> <p>A avaliação econômica apresentada pelos proponentes foi considerada limitada, tendo indicado que a tecnologia seria o terceiro medicamento com menor custo de resposta. Ademais, o impacto orçamentário estimado apontou para um aumento de gastos com a disponibilização da tecnologia no rol, que poderia variar entre R\$ 6,9 milhões e R\$ 49,8 milhões, para uma população elegível estimada em 45.189 pacientes (médias anuais).</p>
--	--

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA Nº 129: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
<b>Nº UAT</b>	122
<b>Proponente</b>	LEO PHARMA LTDA.
<b>Tipo de PAR</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Tecnologia em saúde</b>	Brodalumabe
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia
<b>Recomendação Preliminar</b>	Desfavorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

## 2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

### 2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	2529	98,67
Discordo da incorporação	29	1,13
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	5	0,2
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>100</b>

### 2.2. Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	2552	99,57
Discordo da incorporação	11	0,42
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	0	0

Total	2563	100
-------	------	-----

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Tendo em vista os argumentos apresentados pelos contribuintes, após análise dos pareceristas, 23 contribuições foram acrescidas às 2.529 contribuições a favor da incorporação, totalizando 2.552 contribuições “Concordo com a incorporação”. Dessas 23 reclassificadas, 18 foram identificadas inicialmente como “Discordo da incorporação” e 05 como “Concordo/discordo parcialmente da incorporação”. Logo, após análise dos aportes, restaram 11 contribuições discordantes da incorporação.

### 2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	779	30,39
Conselho Profissional	426	16,62
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	399	15,57
Paciente	265	10,34
Interessado no tema	260	10,14
Outro	217	8,47
Empresa/Indústria	57	2,22
Instituição de saúde	36	1,4
Sociedade médica	35	1,37
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	23	0,9
Consultoria	17	0,66
Prestador	14	0,55
Grupos/associação/organização de pacientes	11	0,43
Instituição acadêmica	11	0,43
Operadora	5	0,2
Entidade representativa de operadoras	5	0,2
Órgão de defesa do consumidor	2	0,08
Órgão governamental	1	0,04
Total	2563	100

### 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

#### Concordantes

- Nova alternativa eficaz e segura de imunobiológico para tratamento da psoríase em placas, moderada a grave;
- Custo-benefício superior aos imunobiológicos existentes no mercado;
- Única terapia biológica aprovada no Brasil capaz de bloquear diretamente a sinalização de cinco membros da família de citocinas IL-17 (IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL17E) que são importantes na imunopatogênese da psoríase;
- Imunobiológico inovador, com mecanismo de ação único, com um dos mais rápidos inícios de ação dentre os biológicos;
- Melhora da qualidade de vida relatada pelo paciente.

#### Discordantes

- Não existe superioridade comprovada do medicamento perante os outros imunobiológicos já incorporados;
- Há limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe versus outros produtos biológicos já disponíveis para uso na saúde suplementar;
- O impacto orçamentário estimado apontou para um aumento de gastos com a disponibilização da tecnologia no rol.

### 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

#### **4.1. Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)**

##### A favor da incorporação:

1. *“Pela efetividade do resultado, pela especificidade. Pela melhoria da qualidade de vida para os pacientes. Pela posologia. Menores efeitos colaterais.”* – Profissional de saúde
2. *“Brodalumabe é uma terapia única, necessária e com altíssima eficácia! O paciente com psoríase falha a imunobiológicos, ou seja, brodalumabe faz-se necessário!!! E além disso, dentre os anti interleucinas, brodalumabe é o mais barato.”* – Interessado no tema
3. *“O medicamento tem a literatura médica internacional relatando a sua eficácia e é importante termos um arsenal terapêutico vasto e eficaz para o tratamento da psoríase moderada a grave.”* – Conselho Profissional

4. *“Uma nova tecnologia permite que mais pacientes possam ter respostas mais satisfatórias a sua qualidade de vida e integração na família, na escola, no trabalho, ou qualquer ambiente que tenha acesso, reduzindo preconceitos e rejeições. Existem tecnologias similares e mais caras onerando ainda mais o sistema. O ganho permitirá que mais pacientes possam ser tratados e reduzir os custos com outras terapias adjuvantes..” – Empresa/indústria*
5. *“Minha justificativa: Eu CONCORDO COM A INCORPORAÇÃO, POIS O TRATAMENTO DA PSORÍASE É MUITO INDIVIDUAL, E VARIA DE PACIENTE PARA PACIENTE. CADA UM RESPONDE BEM COM UM TIPO DE TRATAMENTO E ELA É CRÔNICA - PRA VIDA TODA. ENTÃO QUANTO MAIOR FOR O ARSENAL TERAPÊUTICO, MAIS PACIENTES TERÃO OPORTUNIDADE DE ENCONTRAR UM MELHOR TRATAMENTO E ATINGIR UMA MELHOR QUALIDADE DE VIDA. BRODALUMABE TEM DIVERSOS BENEFÍCIOS E SERÁ MAIS UMA OPÇÃO DE TRATAMENTO EFICAZ QUE AJUDARÁ MUITOS PACIENTES QUE SOFREM COM A DOENÇA CRÔNICA.” – Empresa/Indústria*
6. *“... Dentre os estudos pivotais de fase III com brodalumabe, dois foram head-to-head com ustekinumabe (AMAGINE-2 e -3)1-4. Além disso, em função da aprovação e utilização do medicamento em diversos países do mundo há alguns anos, já existem muitos dados de vida real disponíveis que vêm demonstrando sua efetividade e segurança em diversos perfis de pacientes (Galluzzo M, Caldarola G, De Simone C et al. Use of brodalumab for the treatment of chronic plaque psoriasis: a one-year real-life study in the Lazio region, Italy. Expert Opin Biol Ther. 2021 6. Rompoti N, Politou M, Stefanaki I et al. Brodalumab in plaque psoriasis: Real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023) Revisões sistemáticas abrangentes com comparações entre imunobiológicos indicam que brodalumabe integra o grupo de agentes terapêuticos de elite para o controle da psoríase, obtendo muitas vezes resultados superiores no manejo da doença. Além disso, avaliações de diversas agências internacionais de ATS, como por exemplo, NICE do Reino Unido, CADTH do Canadá e IQWiG da Alemanha, também recomendam o uso de brodalumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes com falha ou contraindicação a terapia sistêmica. (NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>. 2018. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report Brodalumab (SILIQ). Indication: For the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547\\_Siliq\\_PE\\_Repo rt.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547_Siliq_PE_Repo_rt.pdf) . 2018. IQWiG.[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a17-42.html>. )” - Profissional de saúde*
7. *“...Sendo assim, os tratamento anti TNF que foram citados como mais barato, como o certolizumabe, tem uma sobrevida de 34% em um ano segundo o estudo de Giannis Chatzimichail et al (2020) [<https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1854428>]. Ou seja, menos da metade dos pacientes continuaram com essa terapia ao final de 12 meses. As drogas voltadas ao bloqueio das interleucinas tem maior sobrevida de droga do que os anti TNF. Sendo assim, brodalumabe seria uma ótima opção porque tem uma sobrevida em um ano de 80-90% e é a droga mais barata dentre as anti interleucinas. 2º ponto: Brodalumabe é uma classe de medicamento diferente de TODAS as outras disponíveis. Ou seja, o paciente falhado a outras terapias biológicas tem chance de resgatar a resposta com brodalumabe. De fato, tem uma metanálise de Hampton P et al (2021) [doi: 10.2147/PTT.S326121] que comparou a eficácia de brodalumabe versus guselcumabe em pacientes com resposta inadequada a ustekinumabe foi comprovado que brodalumabe seria a opção mais eficaz pra esse paciente. Outro ponto, mesmo em pacientes falhados as duas anti IL-17A, como o ixequizumabe e secuquinumabe, brodalumabe ofereceu para 42,5% dos indivíduos*

em apenas 16 semanas uma pele 100% livre de lesões [10.1016/j.jaad.2020.11.013]. Além disso, no próprio consenso de psoríase de 2020 foi recomendado que frente a uma falha promária, o ideal seria trocar pra outra classe de medicamento! ...” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

8. “... O perfil de eficácia e segurança do brodalumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave foi demonstrado versus ustekinumabe (e placebo) em três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, de Fase III, controlados por placebo – AMAGINE- 1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3. Na semana 12, 37-44% dos pacientes que usaram brodalumabe 210mg atingiram a resolução completa das lesões (PASI 100). Já na semana 52, até 67,5% dos indivíduos tratados com brodalumabe 210 mg alcançaram o PASI 100. Depois de atingir o PASI 100 com brodalumabe 210 mg, aproximadamente 9 em 10 pacientes mantiveram a resposta até o final da semana 52.”  
- Profissional de saúde

9. “MECANISMO DE AÇÃO ÚNICO Ao contrário de todos os outros imunobiológicos disponíveis no mercado, brodalumabe é o único anti-receptor para o tratamento da psoríase moderada a grave.
  - Brodalumabe é um anticorpo monoclonal anti-subunidade A dos receptores das IL-17 e a única terapia biológica aprovada no Brasil capaz de bloquear diretamente a sinalização de cinco membros da família de citocinas IL-17 (IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL17E) que são importantes na imunopatogênese da psoríase<sup>1,2</sup>. As terapias biológicas aprovadas e contempladas pelo rol da ANS que visam o bloqueio direto da via IL-17 (ixequizumabe e secuquinumabe) tem como alvo apenas duas citocinas: IL-17A e IL-17A/F<sup>3,4</sup>. Ou seja, brodalumabe é a única terapia biológica a bloquear de maneira mais ampla a sinalização da família IL-17. O bloqueio da IL-17C e IL-17E faz-se importante porque são citocinas envolvidas diretamente na inflamação epitelial e na manutenção do processo inflamatório na psoríase. O mecanismo de ação único do brodalumabe, que bloqueia a sinalização de múltiplos membros da família da IL-17, pode desempenhar um papel fundamental na eficácia global da droga, inclusive em pacientes cuja doença não respondeu a outros produtos biológicos<sup>1,2</sup>. • O tratamento com brodalumabe também melhora a qualidade de vida relatada pelo paciente<sup>1,2</sup>. Dados de vida real apoiam a efetividade e segurança do brodalumabe, mesmo em pacientes falhados a outras terapias<sup>3-6</sup>

Referências 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *J Drugs Dermatol*. 2. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, Kircik LH. IL-23 Versus IL17 in the Pathogenesis of Psoriasis: There Is More to the Story Than IL-17A. *J Drugs Dermatol*. 2019 3. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-eindicacoes/kyntheum-brodalumabe-novo-registro> 4. [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-devecobrir/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_tea.br\\_RN473\\_RN477\\_RN478\\_RN480\\_RN513\\_RN536\\_RN537\\_RN538\\_RN539\\_RN540\\_RN541\\_RN542\\_RN544\\_546.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-devecobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546.pdf) 5. Kojanova M, et al. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat*. 2022 6. Mastorino L, et al. Quaglino P, Ribero S. Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors on difficult-to-treat psoriasis areas (scalp, genital, and palmoplantar sites) a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther*. 2023.” - Conselho profissional

10. “Brodalumabe apresenta estudos de vida real e com bom perfil de segurança. É bastante eficaz em casos de psoríase que falharam a outros imunobiológicos. Também apresenta ação rápida, o que contribui bastante para a melhora da qualidade de vida do paciente. Possui estudos com qualidade metodológica Alta e metanálise: Referências 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *J Drugs Dermatol*. 2. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, Kircik LH. IL-23 Versus IL17

- in the Pathogenesis of psoriasis 3. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2021 4. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail 5. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). J Am Acad Dermatol. 2021. 6. Huang J, Lee HY, Zhao X, Han J, Su Yet al. Interleukin-17D regulates group 3 innate lymphoid cell function through its receptor CD93. Immunity. 2021 Sendo assim, concordo com a incorporação do brodalumabe no rol da ANS.” - Conselho profissional*
11. *“Em revisão sistemática de 32 estudos, considerando as 12 semanas de terapia de indução, a resposta mais rápida em termos de melhora da pele (PASI 90 e PASI 100) e ganho em qualidade de vida ocorreu com brodalumabe e ixekizumabe, observando-se benefício clínico precoce já na segunda semana, quando comparados com secukinumabe, ustekinumabe, guselcumabe, adalimumabe e etanercepte. 1. Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016.” - Profissional de saúde*
  12. *“Brodalumabe apresenta estudos de vida real e com bom perfil de segurança. É bastante eficaz em casos de psoríase que falharam a outros imunobiológicos. Também apresenta ação rápida, o que contribui bastante para a melhora da qualidade de vida do paciente. Possui estudos com qualidade metodológica Alta e metanálise: Referências 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. J Drugs Dermatol. 2. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, Kircik LH. IL-23 Versus IL17 in the Pathogenesis of psoriasis 3. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2021 4. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail 5. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). J Am Acad Dermatol. 2021. 6. Huang J, Lee HY, Zhao X, Han J, Su Yet al. Interleukin-17D regulates group 3 innate lymphoid cell function through its receptor CD93. Immunity. 2021 Por tudo acima exposto, concordo com a incorporação do brodalumabe no rol da ANS.” - Profissional de saúde*
  13. *“... Disponibilizar brodalumabe como opção para essa necessidade, juntamente como uma droga de primeira opção para futuros pacientes naïve de biológicos, devido ao seu elevado perfil de eficácia em estudos pivotais e em importante metanálise de Leonardi e cols (1)... Ademais, o programa clínico dá embasamento não somente de superioridade frente a diversas drogas, em estudo head to head, mas também é complementado por estudos em paciente falhados a outras drogas (2,3). Desta forma, há sentido para incorporação de mais uma droga no rol da ANS, uma vez que não onera, não adiciona custos, ao contrário, pode reduzir, e traz benefícios adicionais acima listados. (1) Leonardi CL, See K, Burge R, Sun Z, Zhang Y, Mallbris L, Garrelts A, Warren RB. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. Adv Ther. 2022 May;39(5):2256-2269. doi: 10.1007/s12325-022-02065-w. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316500; PMCID: PMC9056462. (2) Langley RG, Armstrong AW, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of brodalumab in patients with psoriasis who had inadequate responses to ustekinumab: subgroup analysis of two randomized phase III trials. Br J Dermatol. 2019. (3) Hampton P, Borg E, Hansen JB, Augustin M. Efficacy of Brodalumab and Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who are Inadequate Responders to Ustekinumab: A Matching Adjusted Indirect Comparison. Psoriasis (Auckl).” - Conselho profissional*

14. “... Os estudos pivotais da droga, AMAGINE-2 e -3, estabeleceram a superioridade na eficácia de brodalumabe em comparação ao ustequinumabe (anti-IL-12/23), um dos medicamentos disponíveis atualmente na saúde suplementar.<sup>9</sup> • O brodalumabe também apresentou dados favoráveis de segurança a curto e longo prazo, consistente com os demais imunobiológicos disponíveis atualmente para o tratamento da psoríase<sup>10</sup> • Revisões sistemáticas abrangentes com comparações entre imunobiológicos indicam que brodalumabe integra o grupo de agentes terapêuticos de elite para o controle da psoríase, obtendo muitas vezes resultados superiores no manejo da doença .<sup>11-15</sup> • Brodalumabe já é utilizado em pacientes com psoríase em placas moderada a grave há mais de 5 anos fora do Brasil e os dados de estudos de vida real corroboram os desfechos encontrados nos ensaios clínicos pivotais do produto. Por exemplo, um estudo da República Tcheca envolvendo 949 pacientes com psoríase e usuários de medicamentos biológicos encontrou que aos 24 meses o PASI 90 foi atingido por 88% dos pacientes usuários de brodalumabe e o PASI 100 foi obtido por 66% dos pacientes, assim como um perfil de segurança favorável.<sup>16</sup> • Além disso, avaliações de diversas agências internacionais de ATS, como por exemplo, NICE do Reino Unido, CADTH do Canadá e IQWiG da Alemanha, também recomendam o uso de brodalumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes com falha ou contraindicação a terapia sistêmica.<sup>17-19</sup> Referências: 1. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 536, DE 2 DE MAIO DE 2022 2. Green L, et al. J Drugs Dermatol. 2020;19(2):138-143; 3. Martin DA, et al. J Invest Dermatol. 2013;133(1):17-26; 4. Armstrong AW, et al. J Drugs Dermatol. 2019;18:s202–8; 5. Martin DA, et al. J Invest Dermatol. 2013;133(1):17-26; 6. Gaffen SL. Nat Rev Immunol. 2009;9(8):556-67; 7. Beringer A, et al. Trends Mol Med. 2016;22(3):230-241; 8. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. Drugs Context. 2019;8:212570. Published 2019 Apr 17. doi:10.7573/dic.212570. 9. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 10. Reich K, Thaçi D, Stingl G, et al. Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical Trials. Acta Derm Venereol. 2022; 11. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS, Alignah F, Thyssen JP, Burge R, Mallbris L. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 12. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of immun” - Prestador de serviços
15. “... A medicação é a mais rápida entre os tratamentos imunobiológicos. RESPOSTA RÁPIDA • Dentre os objetivos considerados mais relevantes pelos pacientes, está a melhora rápida da pele<sup>1,2</sup>. Nesse sentido, brodalumabe destaca-se como uma terapia que tem um dos mais rápidos inícios de ação dentre os biológicos<sup>3-5</sup>. • Uma revisão sistemática com 26 estudos examinou a rapidez do início de ação de biológicos para psoríase, direcionados às vias IL-17 e IL-23. Os resultados indicaram que 25% dos pacientes atingiram resolução completa das lesões em 6,9 semanas com brodalumabe. Já com secuquinumabe (anti IL-17A) o número de semanas foi de 8,7 e para guselcumabe (anti IL-23) foi de 12,83. Esta informação pode, de fato, ter impacto na escolha do tratamento, uma vez que o rápido início de ação pode ser importante, por exemplo, em pacientes com doença aguda ou grave<sup>3</sup>. • Dados dos estudos head-to-head também demonstraram a rapidez de ação de brodalumabe. No estudo COBRA, no qual comparou a eficácia de brodalumabe ou guselcumabe em respondedores inadequados à ustequinumabe, observou-se que em quatro semanas 23,3% dos pacientes utilizando brodalumabe alcançaram resolução completa das lesões. Já com guselcumabe, no mesmo período, 1,9% atingiram esse desfecho<sup>4</sup>. • Em revisão sistemática de 32 estudos, considerando as 12 semanas de terapia de indução, a resposta mais rápida em termos de melhora da pele (PASI 90 e PASI 100) e ganho em qualidade de vida ocorreu com brodalumabe e ixequizumabe, observando-se benefício clínico precoce já na segunda semana, quando comparados com secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, adalimumabe e etanercepte<sup>5</sup>. Referências 1. Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016. 2. Uhlenhake EE,



- Kurkowski D, Feldman SR. Conversations on psoriasis--what patients want and what physicians can provide: a qualitative look at patient and physician expectations. *J Dermatolog Treat.* 2010.
3. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017
4. Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024.
5. Warren RB, See K, Burge R et al. Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020.” - Profissional de saúde
16. “O bloqueio da sinalização da IL-17A, IL-17AF, IL-17F, IL-17C e IL-17E pelo brodalumabe produz melhora clínica rápida das lesões cutâneas dos pacientes (em estudos clínicos randomizados e controlados até 67,5% dos pacientes alcançaram resposta PASI 100 na semana 52) \*1, enquanto em estudos de vida real, 72,7% alcançaram esse mesmo desfecho na semana 48) \*2,\*3... 1. Papp K, Menter A, Leonardi C, et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *Br J Dermatol.* 2020
2. Galluzzo M, Caldarola G, De Simone C, et al. Use of brodalumab for the treatment of chronic plaque psoriasis: a one-year real-life study in the Lazio region, Italy. *Expert Opin Biol Ther.* 2021
3. Pompili M, Innamorati M, Trovarelli S et al. Suicide risk and psychiatric comorbidity in patients with psoriasis. *J Int Med Res.* 2016
4. Papp KA, Reich K, Paul C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016
5. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015
6. Leonardi CL, See K, Burge R et al. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. *Adv Ther.* 2022” - Profissional de saúde
17. “... Brodalumabe demonstrou fornecer resposta ao tratamento da psoríase em indivíduos que haviam falhado anteriormente com produtos biológicos, incluindo a inibidores de IL-17A,3,4 1. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2021
2. Kerdell F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther.* 2015
3. Reich K, Hansen JB, Puig L, et al. Complete clearance and Psoriasis Area and Severity Index response for brodalumab and ustekinumab by previous treatment history in AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021
4. Kimmel G, Chima M, Kim HJ, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *J Am Acad Dermatol.* 2019” - Profissional de saúde
18. “... Estudos demonstraram que o brodalumabe é eficaz em pacientes que apresentam resposta inadequada aos inibidores da IL-17A, potencialmente devido ao bloqueio completo da sinalização mediada pela IL-17 com brodalumabe4-6. • Um estudo retrospectivo conduzido por Yeung J et al (2021), investigou a eficácia de brodalumabe 210mg para o tratamento da psoríase em indivíduos que haviam descontinuado anteriormente secuquinumabe ou ixequizumabe, ou ambos, predominantemente devido à não resposta primária ou secundária (44/47). Após o tratamento com brodalumabe, na Semana 16 o PASI 100 (ou resolução completa das lesões) foi alcançado por 42,5% dos indivíduos6. • Um ensaio clínico aberto conduzido por Kimmel G et al (2019), investigou os resultados do tratamento com brodalumabe em 39 indivíduos com psoríase moderada a grave, que falharam com o tratamento com secuquinumabe ou ixequizumabe. 71% dos indivíduos alcançaram o resultado primário de eficácia de sucesso na Avaliação Global do Médico estática após 16 semanas de tratamento com brodalumabe. PASI 100, PASI 90 e PASI 75

- foi alcançado por 32%, 50% e 76% dos indivíduos<sup>4</sup>. 4. Kimmel G, Chima M, Kim HJ, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *J Am Acad Dermatol*. 2019 5. Armstrong A, Fried R, Koo J, Gottlieb A, Jackson A. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *J Drugs Dermatol*. 2023 6. Yeung J, Vender R, Turchin I, et al. Brodalumab success in patients with moderate-to-severe psoriasis who failed previous interleukin-17A inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021” - Instituição de saúde
19. “Segundo dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), estimam-se que a prevalência da psoríase no Brasil seja cerca de 1,31% da população (cerca de 5 milhões de brasileiros)... A sua segurança para o tratamento da psoríase pode ser atestada através de dados do estudo de vida real com desfecho clínico pivotais do produto. Podemos citar os estudos realizados na República Tcheca, envolvendo 949 pacientes com psoríase que aos 24 meses o PASI 90 foi atingido por 88% dos pacientes usuários e o PASI 100 foi obtido por 66%. Foi avaliado por diversas agências internacionais de ATS: nos EUA e Europa, onde o seu uso foi recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes com falha ou contraindicação de outras terapias sistêmicas. 12-14 ... REF. BIBL.: 1.ROMITI, R. et al; DERMATOLOGIA.Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*, 96, n. 6, p. 778-781, 2021. 2.HAUGEBERG, G.; MICHELSEN, B.; KAVANAUGH, A. Impact of skin, musculoskeletal and psychosocial aspects on quality of life in psoriatic arthritis patients: A cross-sectional study of outpatient clinic patients in the biologic treatment era. *RMD Open*, 6, n. 1, May 2020. 3. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 536, DE 2 DE MAIO DE 2022.4.Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019;8:212570. Published 2019 Apr 17. doi:10.7573/dic.212570. 5.Reich K, Thaçi D, Stingl G, et al. Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*. 2022. 6.<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/kyntheum-brodalumabe-novo-registro>.7. Green L, et al. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(2):138-143; 3. Martin DA, et al. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):17-26. 8.Armstrong AW, et al. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:s202–8.” - Profissional de saúde
20. “Dentre os estudos pivotais de fase III com brodalumabe, dois foram head-to-head com ustekinumabe (AMAGINE-2 e -3)<sup>1-4</sup>. Além disso, em função da aprovação e utilização do medicamento em diversos países do mundo há alguns anos, já existem muitos dados de vida real disponíveis que vêm demonstrando sua efetividade e segurança em diversos perfis de pacientes<sup>5-8</sup>. • Um estudo conduzido por Reich et al em 2022 compilou dados de 5 estudos clínicos randomizados de brodalumabe<sup>9</sup>. Após 12 semanas, 58,8% dos pacientes que receberam brodalumabe (210 mg), 57,2% dos pacientes que receberam ustekinumabe e 51,3% dos pacientes que receberam placebo apresentaram eventos adversos (EA). As taxas de eventos que levaram à descontinuação foram baixas e semelhantes entre os grupos de tratamento<sup>9</sup>. Após 52 semanas o perfil geral de eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) foi semelhante entre brodalumabe (210 mg) e ustekinumabe, Três mortes foram relatadas em pacientes recebendo brodalumabe (210 mg) e duas em pacientes recebendo ustekinumabe<sup>9</sup>. • Um estudo multicêntrico retrospectivo realizado na Itália (IL-PsO) avaliou os dados de efetividade e segurança do brodalumabe em 606 pacientes que receberam a medicação por um período de até 36 meses, não havendo registro de novos eventos adversos<sup>10</sup>. Referências 1. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. 2015. Kyowa Hakko Kirin Announces Results of the Phase 3 Studies of KHK4827 in Subjects with Psoriasis in Japan. Disponível em: [http://www.kyowa-kirin.com/news\\_releases/2015/e20150723\\_01.html](http://www.kyowa-kirin.com/news_releases/2015/e20150723_01.html) último acesso: 30 de novembro de 2023. 2. Umezawa Y, Nakagawa H, Niino H, Ootaki K; Japanese Brodalumab Study Group. Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 3. Papp KA, Reich K, Paul C, et al.

A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):273-86. 4. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015. 5. Galluzzo M, Caldarola G, De Simone C et al. Use of brodalumab for the treatment of chronic plaque psoriasis: a one-year real-life study in the Lazio region, Italy. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 6. Rompoti N, Politou M, Stefanaki I et al. Brodalumab in plaque psoriasis: Real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 7. Kojanova M, Hugo J, Velackova B et al; BIOREP study group. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat.* 2022 8. Mastorino L, Burzi L, Frigatti G et al. Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors on difficult-to-treat psoriasis areas (scalp, genital, and palmoplantar sites): a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther.* 2023. 9. Reich K, Thaçi D, Stingl G et al. Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical Trials. *Acta Derm Venereol.* 2022. 10. Gargiulo L, Ibba L, Malagoli P et al. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis in a real-life setting: a 3 years multicenter retrospective study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Med (Lausanne).* 2023” - Profissional de saúde

21. “...Revisões sistemáticas abrangentes com comparações entre imunobiológicos indicam o brodalumabe integrando o grupo de agentes terapêuticos de elite para o controle da psoríase, obtendo muitas vezes resultados superiores no manejo desta doença. Referências: 1. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 536, DE 2 DE MAIO DE 2022 2. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *J Drugs Dermatol.* 3. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, et al. IL-23 Versus IL17 in the Pathogenesis of Psoriasis: There Is More to the Story Than IL-17A. *J Drugs Dermatol.* 2019 4. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>. 2018. 5. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report Brodalumab (SILIQ). Indication: For the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547\\_Siliq\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547_Siliq_PE_Report.pdf) . 2018. 6. IQWiG.[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a17-42.html>. 7. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *JAAD.* 2017 8. Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024. 9. Kojanova M, Hugo J, Velackova B, et al. BIOREP study group. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors – brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatol Treat.* 2022 10. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS, et al. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *JEADV.* 2020 11. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, et al. Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Drugs in R&D.* 2017;17(1):29-51. 12. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020.” - Profissional de saúde

22. “... Diante disto, a Sociedade Brasileira de Dermatologia vem se manifestar contrária à recomendação da não incorporação do brodalumabe no tratamento da psoríase moderada a grave com contraindicação, falha ou intolerância às terapias tradicionais na DUT 65-5. 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With 2. Efficacy in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *J Drugs Dermatol*. 3. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, Kircik LH. IL-23 Versus IL17 in the Pathogenesis of Psoriasis: There Is More to the Story Than IL-17A. *J Drugs Dermatol*. 2019 4. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-eindicacoes/kyntheum-brodalumabe-novo-registro> 5. [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-devecobrir/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_tea.br\\_RN473\\_RN477\\_RN478\\_RN480\\_RN513\\_RN536\\_RN537\\_RN538\\_RN539\\_RN540\\_RN541\\_RN542\\_RN544\\_546.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-devecobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546.pdf) 6. Kojanova M, et al. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat*. 2022 7. Mastorino L, et al. Quaglini P, Ribero S. Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23inhibitors on difficult-to-treat psoriasis areas (scalp, genital, and palmoplantar sites) a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther*. 2023. 8. Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave N o 534 Agosto 2020. (n.d.). <http://Conitec.gov.br/> 9. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020. 10. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:Cd011535. 11. Leonardi CL, See K, Burge R, Sun Z, et al. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to copare biologic drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis 12. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>. 2018. 13. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report Brodalumab (SILIQ). Indication: For the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy.[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547\\_Siliq\\_P\\_E\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547_Siliq_P_E_Report.pdf) . 2018. 14. IQWiG.[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a17-42.html>.” - Sociedade médica
23. “Fargnoli MC, Bardazzi F, Bianchi L, Dapavo P, Fabbrocini G, Gisondi P, Micali G, Offidani AM, Pellacani G, Skroza N, Angileri RG, Burlando M, Campanati A, Carrera CG, Chiricozzi A, Conti A, Simone C, Di Lernia V, Errichetti E, Galluzzo M, Guarneri C, Lasagni C, Lembo S, Loconsole F, Megna M, Musumeci ML, Prignano F, Richetta AG, Trovato E, Venturini M, Peris K, Pinton PC. Brodalumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: An Expert Delphi Consensus Statement. *J Clin Med*. 2023 May 18;12(10):3545. doi: 10.3390/jcm12103545. PMID: 37240650; PMCID: PMC10219103. Gargiulo L, Ibba L, Malagoli P, Amoroso F, Argenziano G, Balato A, Bardazzi F, Burlando M, Carrera CG, Damiani G, Dapavo P, Dini V, Fabbrocini G, Franchi C, Gaiani FM, Girolomoni G, Guarneri C, Lasagni C, Loconsole F, Marzano AV, Megna M, Sampogna F, Travaglini M, Costanzo A, Narcisi A. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis in a real-life setting: a 3 years multicenter retrospective study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 3;10:1196966. doi: 10.3389/fmed.2023.1196966. PMID: 37469659; PMCID: PMC10352451. Cacciapuoti S, Potestio L, Guerrasio G, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Ruggiero A, Caiazza G, Megna M. Effectiveness of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Located in Difficult-to-Treat Areas. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2637-2644 <https://doi.org/10.2147/CCID.S423234>” - Profissional de saúde

Contra a incorporação:

1. *“Não há vantagem na incorporação do medicamento Brodalumabe para psoríase, haja vista a saúde suplementar não adotar um protocolo terapêutico como o SUS, não existir superioridade comprovada do medicamento perante os outros imunobiológicos já incorporados, existir incerteza nas evidências e haver impacto incremental positivo um horizonte de 5 anos.” - Entidade representativa de operadoras*
2. *“Há incertezas quanto aos benefícios adicionais de Brodalumabe em comparação aos imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar.” – Profissional de saúde*
3. *“Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do tratamento para psoríase. A psoríase em placas, variante mais comum da doença, está associada ao aumento na produção de várias citocinas pró-inflamatórias, sendo o eixo fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 23 (IL-23) e interleucina 17 (IL-17) o pilar imunológico central da patologia. A apresentação clínica é variável, sendo as lesões cutâneas clássicas caracterizadas por placas eritemato-escamosas bem delimitadas, de número e tamanho variáveis, podendo ser pruriginosas e localizadas principalmente em áreas de atrito, como cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região pré-tibial e sacra. O brodalumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 humano voltado ao bloqueio da subunidade A dos receptores da família IL-17. Ele se liga seletivamente com alta afinidade a IL-17RA e bloqueia a atividade com citocinas IL-17A, IL-17C, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-17E (IL-25). IL-17A, IL-17C e IL-17F estão elevados nas placas psoriáticas. A medicação é indicada para o tratamento de psoríase moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional. Avaliando as evidências disponíveis, há limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe versus outros produtos biológicos já disponíveis para uso na saúde suplementar, notadamente em relação aos que possuem o mesmo mecanismo de ação - inibidores da IL-17A (Ixequizumabe e Secuquinumabe) e da IL-23 (Risanziquizumabe). Observamos também a falta de evidências para apoiar a eficácia relativa contínua do brodalumabe. Em relação a análise econômica, os resultados da apresentação do fabricante sugerem que o Brodalumabe não é custo-efetivo quando em comparação com o BSC – tratamento padrão atual. Ao assumir que não há superioridade de eficácia do brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo, por ordem: Certolizumabe-pegol, Adalimumabe, Infliximabe e Ustequinumabe, ficando o Brodalumabe na quinta posição. O impacto orçamentário estimado apontou para um aumento de gastos com a disponibilização da tecnologia no rol, que poderia variar entre R\$ 6,9 milhões e R\$ 49,8 milhões, para uma população elegível estimada em 45.189 pacientes. Por isso e por não se tratar de uma necessidade não atendida, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” – Operadora*
4. *“Conforme analisado, o imunobiológico demanda incertezas de uso em quesitos de eficácia e segurança no uso, ocasionando grande impacto orçamentário sem pontos decisórios bem definidos em pesquisas de robustez. Há limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa ao Brodalumabe versus outros produtos biológicos e há falta de evidências para apoiar a eficácia relativa contínua do Brodalumabe. Conforme relatório desenvolvido pela ABRAMGE “não há superioridade de eficácia do Brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo”, considerando que a saúde suplementar não adota um protocolo terapêutico como o SUS, não há superioridade comprovada do perante os outros imunobiológicos já incorporados.” - Operadora*

**Análise:**

As principais justificativas apresentadas a favor da incorporação do brodalumabe no rol da ANS foram relacionadas à sua eficácia e especificidade em comparação com outros tratamentos disponíveis. Destacaram-se a melhoria na qualidade de vida dos pacientes, o mecanismo de ação único da terapia, as recomendações da literatura internacional, as respostas mais satisfatórias observadas e a individualização do tratamento.

Em relação aos estudos mencionados nas contribuições e que foram incorporadas na análise do RAC, destacam-se os ensaios clínicos AMAGINE 2 e 3. Os estudos AMAGINE 2 e 3 compararam a eficácia e segurança do brodalumabe versus placebo ou ustequinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave.

O ensaio clínico randomizado (ECR) AMAGINE 2 teve como objetivo principal investigar a segurança e eficácia de duas doses diferentes de brodalumabe em comparação com um placebo em participantes com psoríase em placas moderada a grave. Também visou comparar a segurança e eficácia do brodalumabe com o ustequinumabe e analisar quatro regimes de manutenção do brodalumabe. Os resultados, apresentados no Clinical Trials, incluem dados sobre PASI 100, PASI 75 e eventos adversos ao longo de 12 semanas (fase de indução). Um maior número de pacientes que utilizaram brodalumabe 210mg alcançaram o PASI 75 (Brodalumabe 210mg:86,3% (n=528) vs Brodalumabe 140mg:66,6% (n=406) vs Placebo:8,1% (n=25) vs Ustequinumabe: 70,0% (n=210)) e PASI 100 (Brodalumabe 210mg: 44,4% (n=272) vs Brodalumabe 140mg:25,7% (n=157) vs Placebo:0,6% (n=2) vs Ustequinumabe 21,7% (n=65)). Eventos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com ustequinumabe (Brodalumabe 210mg: 6/612 (0,98%) vs Brodalumabe 140mg:13/610 (2,13%) vs Placebo: 4/300 (1,33%) vs Ustequinumabe: 8/309 (2,59%)), enquanto outros eventos adversos foram mais frequentes no grupo que recebeu brodalumabe 140mg: 365/610 (59,84%) vs brodalumabe 210mg (Brodalumabe 210mg: 354/612 (57,84%) vs Placebo: 177/300 (59,00%) vs Ustequinumabe: 165/309 (53,40%)).

O ECR AMAGINE-3 teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do brodalumabe em duas doses diferentes (210mg e 140mg) comparadas ao placebo e ao ustequinumabe em participantes com psoríase em placas moderada a grave, bem como avaliar adicionalmente a segurança e eficácia de quatro regimes de manutenção do brodalumabe. Resultados apresentados no Clinical Trials incluem dados sobre PASI 75 e eventos adversos durante 12 semanas (fase de indução). Um maior número de pacientes que usaram brodalumabe 210mg alcançaram o desfecho PASI 75 (Brodalumabe 210mg: 85,1% (n=531) vs Brodalumabe 140mg: 69,2% (n=435) vs Placebo: 6,0% (n=19) vs Ustequinumabe: 69,3% (n=217)). Eventos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com brodalumabe 140mg (Brodalumabe 210mg: 9/624 (1,44%) vs Brodalumabe 140 mg: 10/629 (1,59%) vs Placebo: 3/315 (0,95%) vs Ustequinumabe: 2/313 (0,64%)). Por outro lado, o grupo que apresentou uma maior

porcentagem de outros eventos adversos foi o tratado com brodalumabe 210mg (Brodalumabe 210mg: 353/624 (56,57%) vs Brodalumabe 140 mg: 329/629 (52,31%) vs Placebo: 152/315 (48,25%) vs Ustekinumabe: 168/313 (53,67%)).

Análise das referências citadas nas contribuições da CP:

Foram realizadas análises das referências recuperadas. As referências apresentadas pelo proponente serão analisadas na seção outras considerações.

1. Galluzzo M, Caldarola G, De Simone C et al. Use of brodalumab for the treatment of chronic plaque psoriasis: a one-year real-life study in the Lazio region, Italy. Expert Opin Biol Ther. 2021 - Trata-se de um estudo de vida real a partir da análise retrospectiva de dados de 90 pacientes com psoríase moderada a grave tratados com brodalumabe. Devido ao delineamento do estudo (critérios metodológicos) e do número de pacientes, não se enquadra na pergunta PICO.
2. Rompoti N, Politou M, Stefanaki I et al. Brodalumab in plaque psoriasis: Real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 - Trata-se de um estudo retrospectivo monocêntrico com 91 pacientes. Devido ao delineamento do estudo, sem comparadores e com número reduzido de pacientes, não se enquadra na pergunta PICO.
3. Chatzimichail, G., Günther, J., Ständer, S., & Thaçi, D. (2021). Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis: a 2-year, monocentric, retrospective study. Journal of Dermatological Treatment, 33(3), 1749–1753 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, monocêntrico que tem o objetivo de avaliar a sobrevida dos medicamentos secuquinumabe (SEC), ustequinumabe (UST) e certolizumabe pegol (CZP) em condições do mundo real e identificar os preditores e razões para a descontinuação do tratamento. Não se enquadra na pergunta PICO devido ao delineamento.
4. Yeung, J., Vender, R., Turchin, I., Shukla, R., Maari, C., Hong, C. H., ... & Lansang, P. (2021). Brodalumab success in patients with moderate-to-severe psoriasis who failed previous interleukin-17A inhibitors. Journal of the American Academy of Dermatology, 84(4), 1169-1171 - Trata-se de uma Research Letters que discute o uso do brodalumabe, um antagonista do receptor A de interleucina-17 (IL-17RA), no tratamento da psoríase moderada a grave em

pacientes que falharam no tratamento com inibidores de IL-17A (como secuquinumabe e ixequizumabe). Não atende a pergunta PICO devido ao tipo de publicação.

5. Papp, K., Menter, A., Leonardi, C., Soung, J., Weiss, S., Pillai, R., & Jacobson, A. (2020). Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *British Journal of Dermatology*, 183(6), 1037-1048 - Trata-se de um estudo post-hoc que avalia a eficácia e segurança do brodalumabe ao longo de 120 semanas, inclusive após retirada e retratamento, realizando análise de subgrupo. Além disso, os pacientes eram decorrentes do ECR AMAGINE 1, que comparava brodalumabe ao placebo. Para fins de comparação foram adicionadas as intervenções disponíveis na saúde suplementar para o tratamento de pacientes com psoríase em placa moderada a grave. Assim, os pareceristas não consideraram o placebo como comparador.
6. Armstrong, A. W., Read, C., Leonardi, C. L., & Kircik, L. H. (2019). IL-23 Versus IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: there is more to the story than IL-17A. *Journal of Drugs in Dermatology*, 18(8), S202-S208 - Trata-se de um artigo de revisão que trata de uma visão geral da patogênese da psoríase. Descreve a importância da via TH17 na patogênese da psoríase com foco nos papéis da IL-23 e IL-17 nesta via. Também discute os diferentes subtipos de IL-17 envolvidos na imunopatologia da psoríase e a multiplicidade de células que podem produzir estes subtipos, além de mencionar os tratamentos que inibem IL-23 e IL-17. Não atende a pergunta PICO devido ao tipo de publicação.
7. Sutaria, N., & Au, S. C. (2021). Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(6), 617-620 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que descreve os padrões de falha terapêutica em pacientes com psoríase. Analisa 250 pacientes com psoríase atendidos em um centro de referência em psoríase e 806 cursos de tratamento de diversas terapias sistêmicas de janeiro de 2009 a maio de 2018. Não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
8. Kerdel, F., & Zaiac, M. (2015). An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatologic therapy*, 28(6), 390-403 - Trata-se de um artigo



de revisão que discute sobre orientações recentes sobre a mudança de terapia para psoríase, com o objetivo de capacitar dermatologistas para esta tomada de decisão. Não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.

9. Blauvelt, A., Papp, K. A., Lebwohl, M. G., Green, L. J., Hsu, S., Bhatt, V., ... & Israel, R. (2017). Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: a pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(2), 372-374 - Trata-se de uma Research Letters que realiza análise conjunta dos ECR AMAGINE 2 e 3 com o objetivo de avaliar o rápido início de ação em pacientes com psoríase moderada a grave tratados com brodalumabe. Não atende a pergunta PICO devido ao tipo de publicação.
10. Chung, S. H., Ye, X. Q., & Iwakura, Y. (2021). Interleukin-17 family members in health and disease. *International immunology*, 33(12), 723-729 - Trata-se de um estudo de revisão que trata sobre os mecanismos pelos quais as citocinas IL-17 estão envolvidas no desenvolvimento da psoríase, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
11. Huang, J., Lee, H. Y., Zhao, X., Han, J., Su, Y., Sun, Q., ... & Dong, C. (2021). Interleukin-17D regulates group 3 innate lymphoid cell function through its receptor CD93. *Immunity*, 54(4), 673-686 - Trata-se de um artigo de revisão que examina o papel da IL-17D na família da IL-17. Não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
12. Blome, C., Gosau, R., Radtke, M. A., Reich, K., Rustenbach, S. J., Spehr, C., ... & Augustin, M. (2016). Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Archives of dermatological research*, 308(2), 69-78 - Trata-se de um artigo que determina a importância dos objetivos do tratamento para pacientes que recebem tratamento sistêmico e se a importância difere por idade e sexo. E verifica também o quão estáveis as metas permanecem no primeiro ano de tratamento e como isso se relaciona com o sucesso do tratamento, medido com o PASI-75 e a pontuação global do PBI. Não atende a pergunta PICO devido ao tipo de publicação.
13. Langley, R. G., Armstrong, A. W., Lebwohl, M. G., Blauvelt, A., Hsu, S., Tying, S., ... & Israel, R. (2019). Efficacy and safety of brodalumab in patients with psoriasis who had inadequateresponses to ustekinumab: subgroup analysis of two randomized phase III trials.

British Journal of Dermatology, 180(2), 306-314 - Trata-se de um estudo que realiza uma análise de subgrupo dos ensaios clínicos randomizados AMAGINE 2/3, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do brodalumabe até a semana 52 em pacientes que tiveram respostas inadequadas ao ustekinumabe. Os participantes tinham entre 18 e 75 anos, um índice de área e gravidade da psoríase (PASI)  $\geq 12$ , um escore  $\geq 3$  na avaliação global estática do médico e envolvimento de  $\geq 10\%$  da área de superfície corporal. Nessa segunda análise, o estudo não apresenta grupo comparador, visto que todos os pacientes que não foram responsivos ao ustekinumabe passaram a ser tratados com brodalumabe. Devido à ausência de um grupo comparador, este estudo não atende à pergunta PICO.

14. Hampton, P., Borg, E., Hansen, J. B., & Augustin, M. (2021). Efficacy of brodalumab and guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are inadequate responders to ustekinumab: a matching adjusted indirect comparison. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 123-131 - Trata-se de um estudo que realiza uma comparação indireta ajustada por correspondência para avaliar a eficácia relativa de brodalumabe e guselcumabe em não respondedores ao ustekinumabe. Este estudo realiza uma análise indireta comparando apenas o guselcumabe. O estudo avalia a efetividade do brodalumabe e guselcumabe frente a falha com ustekinumabe. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido aos comparadores e delineamento.
15. Green, L., Weinberg, J. M., Menter, A., Soung, J., Lain, E., & Jacobson, A. (2020). Clinical and molecular effects of interleukin-17 pathway blockade in psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 19(2), 138-143 - Trata-se de um artigo de revisão que avalia os efeitos clínicos e moleculares do bloqueio da via da interleucina-17 na psoríase, bem como os tratamentos existentes. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
16. Martin, D. A., Towne, J. E., Kricorian, G., Klekotka, P., Gudjonsson, J. E., Krueger, J. G., & Russell, C. B. (2013). The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(1), 17-2 - Trata-se de uma revisão tem o objetivo de avaliar família de citocinas IL-17 na psoríase e nas informações moleculares e genéticas obtidas a partir de modelos animais e estudos clínicos humanos. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.

17. Beringer, A., Noack, M., & Miossec, P. (2016). IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends in molecular medicine*, 22(3), 230-241 - Trata-se de uma revisão que descreve a estrutura da família IL-17, o complexo receptor de IL-17 e as células produtoras de IL-17. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
18. Foulkes, A. C., & Warren, R. B. (2019). Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs in Context*, 8 - Trata-se de um artigo de revisão que compara o brodalumabe frente às outras terapias imunobiológicas direcionadas à IL-17. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
19. Reich, K., Thaçi, D., Stingl, G., Andersen, J. S., Hiort, L. C., Lexner, M. O., ... & Carle, P. A. U. L. (2022). Safety of brodalumab in plaque psoriasis: integrated pooled data from five clinical trials. *Acta Dermato-Venereologica*, 102 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que avalia o perfil de segurança do brodalumabe em dados agrupados de cinco ECR fase II/III. O estudo avalia o perfil de segurança do brodalumabe usando dados de segurança agrupados de 5 ensaios de fase II/III de brodalumabe 140 mg ou 210 mg. Foram utilizadas técnicas de análise de integração de dados para analisar conjuntos de dados de segurança. As taxas de eventos adversos graves durante o período de 52 semanas controlado por comparador foram de 14,4, 10,2 e 8,3 por 100 pacientes/ano para brodalumabe 210mg, brodalumabe 140mg e ustekinumabe, respectivamente. Estudo não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
20. Egeberg, A., Andersen, Y. M. F., Halling-Overgaard, A. S., Alignah, F., Thyssen, J. P., Burge, R., & Mallbris, L. (2020). Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(1), 39-46 - Trata-se de uma revisão sistemática que avalia o tempo até o início da ação dos agentes interleucina (IL)-17 e IL-23 no tratamento da psoríase. Nesta revisão sistemática foram incluídos os seguintes imunobiológicos: ixequizumabe, secuquinumabe, brodalumabe, risanquizumabe, guselcumabe e tildraquizumabe. Para fins de análise foram incluídos apenas revisões sistemáticas que realizasse a comparação do brodalumabe com todos os imunobiológicos incorporados no rol. Assim, este estudo não atendeu ao critério de elegibilidade proposto no RAC. Além disso, avalia desfechos que não foram elencados na pergunta de pesquisa.

21. de Carvalho, A. V. E., Duquia, R. P., Horta, B. L., & Bonamigo, R. R. (2017). Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs in R&D*, 17, 29-51 - Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia de medicamentos imunobiológicos e inibidores de moléculas pequenas em pacientes com psoríase moderada a grave. Nesta revisão foram incluídos os seguintes imunobiológicos: adalimumabe, apremilaste, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe, ustecinumabe, brodalumabe e tofacitinibe. Para fins de análise foram incluídos apenas revisões sistemáticas que realizasse a comparação do brodalumabe com todos os imunobiológicos incorporados no rol. Assim, este estudo não atendeu ao critério de elegibilidade apresentado no RAC.
22. Uhlenhake, E. E., Kurkowski, D., & Feldman, S. R. (2010). Conversations on psoriasis—what patients want and what physicians can provide: a qualitative look at patient and physician expectations. *Journal of dermatological treatment*, 21(1), 6-12 - Trata-se de um estudo qualitativo que explora áreas de congruência e desconexão no relacionamento entre pacientes com psoríase e dermatologistas, com foco em questões de comunicação. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
23. Pompili, M., Innamorati, M., Trovarelli, S., Narcisi, A., Bellini, S., Orsini, D., ... & Costanzo, A. (2016). Suicide risk and psychiatric comorbidity in patients with psoriasis. *Journal of international medical research*, 44(1\_suppl), 61-66 - Trata-se de um estudo observacional que examina a ocorrência de eventos estressantes na vida, comorbidade psicológica e risco de suicídio em pacientes com psoríase ou outras condições dermatológicas. Neste estudo, os pacientes com psoríase tiveram uma probabilidade significativamente maior de terem sofrido eventos importantes na vida nos 12 meses anteriores ao diagnóstico, de terem tido um diagnóstico psiquiátrico e de terem tido ideação suicida no passado do que os pacientes com outras condições dermatológicas. A análise do estudo, entretanto, não relaciona a melhora ou piora destes desfechos a nenhum tratamento com imunobiológicos ou terapia tradicional. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento e desfecho.
24. Kimmel, G., Chima, M., Kim, H. J., Bares, J., Yao, C. J., Singer, G., ... & Lebwohl, M. (2019). Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 857-859 - Trata-se de uma Research Letters que analisa o tratamento com

brodalumabe de pacientes com psoríase moderada a grave que falharam as terapias anti-IL17A. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao tipo de publicação.

25. Haugeberg, G., Michelsen, B., & Kavanaugh, A. (2020). Impact of skin, musculoskeletal and psychosocial aspects on quality of life in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study of outpatient clinic patients in the biologic treatment era. *RMD open*, 6(1), e001223 - Trata-se de um estudo transversal de pacientes com artrite psoriática em um ambulatório que faziam utilização de terapias biológicas, com o objetivo de avaliar o impacto dos aspectos cutâneos, musculoesqueléticos e psicossociais na qualidade de vida. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
26. Umezawa, Y., Nakagawa, H., Niino, H., Ootaki, K., & Japanese Brodalumab Study Group. (2016). Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(11), 1957-1960 - Trata-se de um estudo que avalia a segurança e eficácia a longo prazo do brodalumabe, em uma extensão de um ensaio de fase 2 em pacientes japoneses com psoríase moderada a grave. Para fins de análise, foram incluídos ECR de fase III e suas análises posteriores.
27. Armstrong, A. W., Puig, L., Joshi, A., Skup, M., Williams, D., Li, J., ... & Augustin, M. (2020). Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA dermatology*, 156(3), 258-269 - Trata-se de uma meta-análise em rede que avalia eficácia comparativa de curto e longo prazo entre produtos biológicos e agentes orais para psoríase em placas. Os imunobiológicos utilizados na análise são: brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe e risanquizumabe. Para fins de análise foram incluídos apenas revisões sistemáticas que realizasse a comparação do brodalumabe com todos os imunobiológicos incorporados no rol. Assim, este estudo não atendeu ao critério de elegibilidade estabelecido no RAC.
28. Fargnoli, M. C., Bardazzi, F., Bianchi, L., Dapavo, P., Fabbrocini, G., Gisondi, P., ... & Pinton, P. C. (2023). Brodalumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: an expert Delphi consensus statement. *Journal of Clinical Medicine*, 12(10), 3545 - Trata-se de um painel de especialistas que analisa o brodalumabe no tratamento da psoríase moderada a grave, neste

painel há indicação do brodalumabe no tratamento de psoríase. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido delineamento.

29. Cacciapuoti, S., Potestio, L., Guerrasio, G., Fabbrocini, G., Scalvenzi, M., Ruggiero, A., ... & Megna, M. (2023). Effectiveness of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis located in difficult-to-treat areas. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2637-2644 - Trata-se de um estudo observacional que incluiu pacientes afetados por psoríase em placas moderada a grave envolvendo áreas de difícil tratamento, submetidos a tratamento com brodalumabe, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança. Nesta análise não há comparação de brodalumabe com nenhuma terapia disponível. Desta forma, não atende a pergunta PICO devido delineamento e ao comparador.

Análise de artigos que atendem a pergunta PICO:

- Algumas referências citadas nas contribuições atendem a pergunta PICO, e são analisadas a posteriori. Essas referências não foram recuperadas na estratégia de busca e também não estavam presentes no dossiê apresentado pelo PROPONENTE.
- Warren, R. B., See, K., Burge, R., Zhang, Y., Brnabic, A., Gallo, G., ... & Egeberg, A. (2020). Rapid response of biologic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis: a comprehensive investigation using Bayesian and frequentist network meta-analyses. *Dermatology and therapy*, 10, 73-86 - Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia as taxas de resposta do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) e do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) nas primeiras 12 semanas de tratamento para comparar a resposta rápida de 11 terapias biológicas para psoríase moderada a grave. Nesta revisão foram incluídos os seguintes imunobiológicos: brodalumabe, ixequizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, risanquizumabe, tildraquizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e infliximabe. Com base na meta-análise em rede o brodalumabe e o ixequizumabe mostraram os efeitos de tratamento mais rápidos no PASI 75 nas semanas 2, 4 e 8 e no PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12; o ixequizumabe se sobrepôs ao risanquizumabe no PASI 75 na semana 12. Brodalumabe, ixequizumabe e secucinumabe produziram ganhos maiores de DLQI (0,1) na semana 12 em comparação com todos os outros produtos biológicos estudados.

**Para o desfecho PASI 75:** O Brodalumabe foi superior numericamente (0,22 (0,198–0,242); 0,58 (0,553–0,606)) ao ixequizumabe (0,20 (0,182–0,226); 0,53 (0,506–0,559)), mas sem diferenças estatísticas na semana 2 e 4. O ixequizumabe (0,79 (0,766–0,811)) foi superior numericamente ao brodalumabe (0,76 (0,735–0,784)), mas sem diferença estatística na semana 8. O ixequizumabe (0,85 (0,825–0,866)) foi superior ao brodalumabe (0,79 (0,767–0,814)), com significância estatística na semana 12.

**Para o desfecho PASI 90:** O Brodalumabe foi superior numericamente (0,05 (0,038–0,060), 0,59 (0,560–0,613)) ao ixequizumabe (0,04 (0,030–0,051); 0,57 (0,542–0,593)), mas sem diferenças estatísticas na semana 2 e 8. O brodalumabe foi superior (0,29 (0,261–0,308)) ao ixequizumabe (0,24 (0,214–0,257)) na semana 4 com significância estatística. O ixequizumabe 0,70 (0,671–0,720) foi superior numericamente ao brodalumabe 0,67 (0,647–0,698), mas sem diferença estatística na semana 12.

**Para o desfecho PASI 100:** O Brodalumabe foi superior numericamente (0,01 (0,004–0,014); 0,09 (0,071–0,100); 0,40 (0,375–0,426)) ao ixequizumabe (0,01 (0,001–0,009); 0,07 (0,060–0,086); 0,38 (0,359–0,408)), mas sem diferenças estatísticas na semana 2, 4 e 12. O brodalumabe foi superior (0,30 (0,274–0,321)) ao ixequizumabe (0,25 (0,225–0,270)) na semana 8 com significância estatística.

O alcance do PASI 90 e 100 foi menor para as tecnologias em comparação ao alcance do PASI 75. Além disso, o brodalumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa nas semanas 12 para os desfechos PASI 100 e PASI 90.

- Reich, K., Hansen, J. B., Puig, L., Konstantinou, M. P., & Warren, R. B. (2021). Complete clearance and Psoriasis Area and Severity Index response for brodalumab and ustekinumab by previous treatment history in AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(10), 2034-2044 - Este estudo foi incluído na análise do PROPONENTE. Trata-se de uma análise post-hoc do ECR AMAGINE-2/3 que investiga e descreve os pacientes que alcançaram o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) 100 e o benefício cumulativo do tratamento ao longo do tempo em pacientes com psoríase moderada a grave recebendo brodalumabe ou ustekinumabe por tratamento prévio. Realizaram uma análise de subgrupo por pacientes virgens de tratamento sistêmico e biológico, tratamento sistêmico- tratados, mas sem tratamento prévio com produtos biológicos, tratados com produtos biológicos sem falha e tratados com produtos biológicos com falha. O brodalumabe foi superior para o alcance do desfecho PASI 100 em todos os subgrupos. O brodalumabe foi associado à obtenção mais precoce de depuração completa e

a taxas consistentemente mais altas de depuração completa em comparação ao ustequinumabe, com significância estatística. Tratamento sistêmico/virgem de tratamento biológico, OR 2,29 (1,47–3,58,  $P = 0,0002$ ); tratado sistêmico, sem tratamento biológico, OR 2,87 (1,71–4,83,  $P < 0,0001$ ); tratados com produtos biológicos sem falha, OR 6,89 (2,64–17,94,  $P < 0,0001$ ); tratados com produtos biológicos com falha, OR 5,03 (1,54–16,43,  $P = 0,0065$ ).

- Sbidian, E., Chaimani, A., Guelimi, R., Garcia-Doval, I., Hua, C., Hughes, C., ... & Le Cleach, L. (2023). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7) - Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia os tratamentos farmacológicos sistêmicos para psoríase crônica em placas. Os imunobiológicos avaliados são: etanercept, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe, ixekizumab, brodalumabe, bimequizumabe, soneloquimabe, netaquimabe, guselcumabe, miriquizumabe, tildraquizumabe, e risanzuizumabe. Esta meta-análise demonstra que para atingir o PASI 90, os medicamentos mais eficazes quando comparados ao placebo foram (ordem de classificação SUCRA, todas as evidências de alta qualidade): infliximabe (taxa de risco (RR) 49,16, IC 95% 20,49 a 117,95), bimequizumabe (RR 27,86, 95% IC 23,56 a 32,94), ixekizumabe (RR 27,35, IC 95% 23,15 a 32,29), risanzuizumabe (RR 26,16, IC 95% 22,03 a 31,07). A eficácia clínica destes medicamentos foi semelhante quando comparados entre si. O bimequizumabe e o ixekizumabe tiveram probabilidade significativamente maior de atingir o PASI 90 do que o secuquinumabe. Bimequizumabe, ixekizumabe e risanzuizumabe tiveram probabilidade significativamente maior de atingir o PASI 90 do que brodalumabe e guselcumabe. Infliximabe, medicamentos anti-IL17 (bimequizumabe, ixekizumabe, secuquinumabe e brodalumabe) e medicamentos anti-IL23, exceto tildraquizumabe, tiveram probabilidade significativamente maior de atingir PASI 90 do que ustequinumabe, três agentes anti-TNF alfa e deucravacitinibe. O ustequinumabe foi superior ao certolizumabe. Adalimumabe, tildraquizumabe e ustequinumabe foram superiores ao etanercepte. O Brodalumabe ficou abaixo no alcance do desfecho PASI 90 quando comparado infliximabe, bimequizumabe, ixekizumabe e risanzuizumabe.

#### Conclusão:



O conjunto de evidências apresentado é heterogêneo, com estudos de diferentes delineamentos e objetivos. Alguns estudos analisam o perfil de segurança, eficácia e efetividade do brodalumabe tanto em cenários do mundo real quanto em ensaios clínicos.

Com base nas referências analisadas, os desfechos de melhoria nos escores PASI (75, 90 e 100) apresentam resultados divergentes em relação à superioridade do brodalumabe em comparação a outros imunobiológicos. O brodalumabe demonstrou resultados favoráveis em diversos desfechos de eficácia, apresentando respostas rápidas e taxas de melhoria clínica expressivas. Por exemplo, no estudo de Warren et al. (2020), uma meta-análise em rede mostrou que o brodalumabe e o ixequizumabe se destacaram como os tratamentos com os efeitos mais rápidos nos escores PASI 75, PASI 90 e PASI 100 nas primeiras 12 semanas.

No entanto, ao se comparar diretamente os resultados do brodalumabe e do ixequizumabe, observa-se que o ixequizumabe apresentou superioridade estatística em algumas análises, como na semana 12 para o desfecho PASI 75. Além disso, a meta-análise de Sbidian et al. (2023) indicou que o brodalumabe ficou abaixo de outros agentes biológicos, como infliximabe, bimequizumabe, ixequizumabe e risanquizumabe, no alcance do desfecho PASI 90. Essas comparações diretas são importantes para entender melhor a posição relativa do brodalumabe em relação aos tratamentos disponíveis.

Além disso, algumas referências apontam limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do brodalumabe em comparação a outros imunobiológicos já disponíveis, não demonstrando superioridade comprovada deste medicamento. Alguns estudos não apresentaram grupo comparador ou realizaram apenas comparações indiretas, gerando incertezas quanto à real eficácia do brodalumabe em relação aos demais tratamentos.

Portanto, não há evidências robustas da superioridade do brodalumabe em relação a outros imunobiológicos, especialmente considerando-se os desfechos como PASI 90 e PASI 100.

#### **4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)**

##### A favor da incorporação:

1. *“Medicamento em uso internacional de longa data com benefícios comprovados e financeiramente mais econômico dentre as outras medicações da mesma classe.” - Sociedade médica*
2. *“Na análise de impacto orçamentário apresentar para Brodalumabe, além da alta eficácia e segurança constatadas pelos estudos clínicos, mostrou-se ser o tratamento com anti-interleucinas mais barato dentre todas as medicações da mesma classe (anti-IL23 e anti-IL17). Dessa forma, a justificativa da ANS para a não incorporação com base no preço não faz sentido,*

*já que a incorporação de brodalumabe pouparia o uso de drogas mais caras para o sistema, como ustekinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e risanquizumabe...” - Profissional da saúde*

3. *“...Observando-se que possui custo anual inferior ao de outras drogas incorporadas, como etanercept, infliximabe e adalimumabe, a variável custo bruto, per se, já é um indicador de farmacoeconomia que deve ser levado em conta. Quando cruzado por potencial de alcance de maiores taxas de PASI 90 e PASI 100 no curto e longo prazo (1) frente à maioria das outras drogas, a custo-efetividade em prol do paciente e do sistema de saúde suplementar é claríssima...” - Conselho profissional*
4. *Toda evolução medicamentosa deve ser incluída para opção médica, isso não quer dizer que todos os pacientes vão usar este medicamento, mas apenas o que se adaptam e precisam deste tipo de medicação, concordo que se não for este será outros medicamentos já disponíveis, não há um aumento significativo de custos apenas a substituição à outros que não são tão eficazes. - Paciente*

#### Contra a incorporação:

1. *“A análise econômica submetida pelo proponente é inadequada. A análise de custo-efetividade elaborada não apresentou os pressupostos utilizados na modelagem, como por exemplo evidências de superioridade em relação a todos os comparadores. Não foram considerados pelo proponente, também, o perfil de segurança das tecnologias e o QALY desses tratamentos na vida dos pacientes, o que traria robustez à análise. Os dados de QALY para psoríase estão consolidados na literatura publicada e são amplamente utilizados para o cálculo da RCUI, além de terem sido um dos desfechos avaliados nos estudos AMAGINE. O horizonte temporal utilizado no estudo econômico considera somente o tempo de tratamento dos pacientes até a resposta (12 a 16 semanas). Tratando-se de uma doença crônica, o horizonte temporal a ser utilizado na análise deveria ser o life time. A razão de custo-efetividade incremental de brodalumabe não foi apresentada adequadamente. Os resultados foram o “custo por respondedor” de cada tratamento, sendo apresentados a partir da subtração simples entre o “custo por respondedor” de brodalumabe e a mediana dos demais biológicos comparadores. O resultado deveria ser apresentado por comparador. A análise de impacto orçamentário do proponente também apresenta limitações, principalmente em relação às premissas utilizadas como cálculo subestimado da população e custo dos comparadores que estava superestimado. O impacto incremental em cinco anos apresentado pelo proponente variou entre -R\$ 2,3 bilhões a -R\$2,5 bilhões, sendo uma economia superestimada. Um novo cálculo foi realizado pelo parecerista que elaborou o RAC da tecnologia com um resultado positivo no impacto incremental em cinco anos variando entre R\$ 34 milhões a R\$ 249 milhões. Reiteramos a concordância com a recomendação preliminar de não incorporação do brodalumabe para tratamento de psoríase em placa moderada a grave na Saúde Suplementar.” - Entidade representativa de operadoras*
2. *“ Conforme relatório desenvolvido pela ABRAMGE “não há superioridade de eficácia do Brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo”, considerando que a saúde suplementar não adota um protocolo terapêutico como o SUS, não há superioridade comprovada do perante os outros imunobiológicos já incorporados.” – Operadora*

#### **Análise:**

As principais contribuições favoráveis à incorporação destacadas neste tópico referem-se a relatos pessoais e profissionais sobre o tratamento da doença, de forma a aumentar as alternativas

terapêuticas disponíveis no rol sem aumentar significativamente os custos, citando que seria o tratamento com anti-interleucinas mais barato dentre todas as medicações da mesma classe, com potencial de alcance de maiores taxas de PASI 90 e PASI 100 no curto e longo prazo.

Os argumentos que foram contra a inclusão da tecnologia no rol da ANS se baseiam no fato de que a avaliação econômica apresentada pelo proponente se mostrou inadequada, pois não utilizou modelagem nem dados de QALY, além de não apresentar benefícios farmacoeconômicos e de custo-minimização.

Cabe destacar que, na análise econômica enviada pelo proponente, que apresenta o custo por respondedor, o brodalumabe não é o imunobiológico com menor custo. Para o PASI-75, PASI-90 e PASI-100, o brodalumabe é o terceiro medicamento com menor custo resposta, sendo que para para o PASI-100 o risankizumabe (anti- interleucina-23) ocupa a segunda posição.

#### 4.3. Perspectiva da sociedade

##### A favor da incorporação:

1. *“Psoríase é uma doença autoimune que impacta muito na qualidade de vida dos pacientes. A incorporação dessas medicações é de extrema importância para auxiliar nas opções de tratamento oferecidas aos pacientes.” – Profissional de saúde*
2. *“Em virtude do aumento das demanda dos casos, o Kyntheum é uma excelente opção no tratamento da psoríase .” – Conselho Profissional*
3. *“Mais uma alternativa de tratamento para pessoas que sofrem com a psoríase. Brodalumabe tem um mecanismo de ação único, com resposta rápida, sustentada e um custo efetivo.” - Sociedade médica*
4. *“Concordo com a incorporação. Trata-se de mais uma opção terapêutica para os pacientes com psoríase grave a moderada. A grande maioria dos pacientes com psoríase, doença crônica e progressiva, passam a ter resistência para algumas linhas de tratamento com imunobiológico. Dessa forma, a incorporação do BRODALUMABE é mais uma possibilidade para os pacientes com Psoríase grave a moderada, podendo ter uma qualidade de vida e uma convivência social sem preconceitos.” - Grupos/associação/organização de pacientes.*
5. *“A psoríase é uma doença multissistêmica que inflama não somente a pele, mas também articulações e hoje sabemos que afeta risco cardiovascular entre outras questões. Em um país endêmico para doenças infecciosas, é extremamente interessante dispor de opções de imunobiológicos mais seguros em termos de reações adversas. Além disso, é importante dispormos de várias opções de tratamentos, especialmente para os casos mais graves, sobretudo dispor de um imunobiológico que tende a oferecer uma resposta mais potente e mais rápida que os de geração anterior.” - Profissional de saúde*

##### Contra a incorporação:

1. Não houve contribuições.

**Análise:**

As principais contribuições destacadas neste tópico referiram-se a relatos pessoais sobre o enfrentamento da doença, depoimentos favoráveis à incorporação do brodalumabe como mais uma alternativa terapêutica para a psoríase, descrição sobre a disponibilidade de estratégias medicamentosas inovadoras no rol da ANS, entre outros. De modo geral, os argumentos são apresentados sob a perspectiva do paciente ou do acompanhamento de um familiar que enfrenta a doença.

Considerando que o sistema suplementar apresenta recursos finitos para que ocorra a incorporação de novas tecnologias, são necessárias além da avaliação dos custos dos medicamentos, a análise criteriosa e sistemática da segurança e a melhora de desfechos clínicos relevantes aos pacientes, assim como da relação custo-efetividade do conjunto de beneficiários dos planos de saúde.

## 5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Adicionalmente foi recebida contribuição da empresa detentora do registro, LEO Pharma, com argumentação a favor da incorporação.

Análise:

Tendo em vista as questões apresentadas, considerou-se relevante dispor dos seguintes pontos de atenção e comentários:

### **QUANTO AOS ASPECTOS DA AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA (AVALIAÇÃO CLÍNICA)**

1. O proponente questiona sobre a crítica realizada em relação às meta-análises em rede citando as diretrizes metodológicas sobre REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE. De fato, a diretriz menciona a importância da utilização da meta-análise em rede para fins de comparação quando há múltiplas intervenções *versus* número de estudos que seriam necessários para serem avaliados, o que dificulta a tomada de decisão. A própria diretriz menciona: “O uso de estimativas de efeito obtidas por meio de comparações indiretas e

*mistas pode fornecer informações importantes sobre as diferenças de efeito entre múltiplas intervenções ativas, tornando mais viável a seleção de tratamentos mais eficazes e seguros. Um outro ponto importante da meta-análise em rede é que a combinação de estimativas diretas com indiretas, pode fornecer uma estimativa sumária mais precisa, isto é, com intervalos de confiança mais estreitos. Por meio da meta-análise em rede, também é possível realizar uma hierarquização das intervenções comparadas, ranqueando-as de acordo com a maior probabilidade de apresentarem efeitos benéficos e/ou menos deletérios. A apresentação dos resultados por meio do ranqueamento é útil para o tomador de decisão por ser um resultado claro e objetivo. ”.* Entretanto, a utilização da meta-análise em rede apresenta limitações, como heterogeneidade e incoerência entre as intervenções comparadas, além da identificação de potenciais vieses e da avaliação da força da evidência disponível para as comparações. Apesar de a meta-análise em rede poder fornecer estimativas mais precisas ao combinar evidências diretas e indiretas, é preciso ter cautela para não subestimar as incertezas inerentes a redes formadas por evidências enviesadas.

2. Kanter, S., Ford, N., Druyts, E., Thorlund, K., Mills, E. J., & Bansback, N. (2016). Use of network meta-analysis in clinical guidelines. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(10), 782- O proponente cita a referência para indicar que a OMS utiliza meta-análise em rede para tomada de decisões clínicas. A aplicabilidade da análise é aceitável, mas não afasta possíveis limitações que já foram apresentadas anteriormente.
3. e Faltinsen, E. G., Storebø, O. J. Jakobsen, J. C., Boesen, K., Lange, T., & Gluud, C. (2018). Network meta-analysis: the highest level of medical evidence?. *BMJ evidence-based medicine*, 23(2), 56-59 - O proponente menciona mais uma referência com o intuito de justificar a plausibilidade do uso de meta-análise em rede. É importante enfatizar que os próprios autores relatam que há uma necessidade de uma discussão aprofundada sobre os padrões de notificação e as preocupações metodológicas decorrentes da meta-análise em rede. Mencionam problemas decorrentes com a heterogeneidade e a inconsistência.
4. O proponente menciona que no período em foram realizados os ensaios clínicos com o brodalumabe, o medicamento de referência era o ustequinumabe, sendo este o medicamento utilizado nas análises. Menciona que o brodalumabe apresentou superioridade comprovada com o placebo e o ustequinumabe. Entretanto, cabe mencionar que conforme pode ser verificado nas descrição dos estudos abaixo, os ensaios clínicos apresentam os resultados em números absolutos.

O ECR AMAGINE - 2: Para o desfecho PASI 75 (12 semanas), a terapia com Brodalumabe 210mg foi superior, com 86,3% dos pacientes atingindo esse objetivo, em comparação com 66,6% no grupo Brodalumabe 140mg, 70,0% no grupo Ustequinumabe e apenas 8,1% no grupo placebo. Para o desfecho PASI 100 (12 semanas), a terapia com Brodalumabe 210mg foi superior, com 44,4% dos pacientes atingindo a remissão completa, em comparação com 25,7% no grupo Brodalumabe 140mg, 21,7% no grupo Ustequinumabe e apenas 0,6% no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos graves, as taxas foram semelhantes entre os grupos, sendo 0,98% no grupo Brodalumabe 210mg, 2,13% no grupo Brodalumabe 140mg, 1,33% no grupo placebo e 2,59% no grupo Ustequinumabe.

O ECR AMAGINE-3: Para o desfecho PASI 75 (12 semanas), a terapia com Brodalumabe 210mg foi superior, com 85,1% dos pacientes atingindo esse objetivo, em comparação com 69,2% no grupo Brodalumabe 140mg, 69,3% no grupo Ustequinumabe e apenas 6,0% no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos graves, as taxas foram semelhantes entre os grupos, sendo 1,44% no grupo Brodalumabe 210mg, 1,59% no grupo Brodalumabe 140mg, 0,95% no grupo placebo e 0,64% no grupo Ustequinumabe.

No entanto, a análise post-hoc desses estudos realizada por KOKOLAKIS et al., 2022. demonstrou que, no longo prazo (52 semanas), não houve diferença estatisticamente significativa entre brodalumabe e ustequinumabe para os desfechos PASI 100 e DLQI 0/1.

5. O proponente questiona sobre os estudos apresentados no RAC, mencionando diversas referências que serão analisadas a posteriori.
6. O proponente cita o estudo realizado por Armstrong, A., Fried, R., Koo, J., Gottlieb, A., & Jackson, A. (2023). Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 22(10), 994-1000 - trata-se de uma revisão narrativa que discute o mecanismo de ação do brodalumabe em condições inflamatórias da pele, explorando como ele se relaciona com a eficácia clínica e no mundo real, respostas resgatadas após falha do inibidor de IL-17A e melhorias na saúde mental e na qualidade de vida. Devido ao delineamento do estudo, não se enquadra na pergunta PICO.
7. Kojanova M, et al. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat*. 2022 - trata-se de um estudo retrospectivo que analisou os dados do registro BIOREP de pacientes tratados com pelo menos um inibidor

de IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe e brodalumabe). Devido ao delineamento do estudo, não se enquadra na pergunta PICO.

8. Mastorino L, et al. Quaglino P, Ribero S. Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors on difficult-to-treat psoriasis áreas (scalp, genital, and palmoplantar sites) a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther.* 2023 - Trata-se de um estudo monocêntrico que avaliou a eficácia dos agentes anti-IL-17 e anti-IL-23 na psoríase do couro cabeludo, genital e palmoplantar. O estudo mencionado não avalia a população a que se destina a avaliação do RAC. Devido ao delineamento do estudo e a população, não se enquadra na pergunta PICO.
9. Lebwohl, M., Strober, B., Menter, A., Gordon, K., Weglowska, J., Puig, L., ... & Nirula, A. (2015). Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1318-1328 - Trata-se de um estudo observacional que avalia os resultados dos ECR AMAGINE 2/3. Esses ensaios clínicos foram avaliados no RAC.
10. O ECR (NCT01708603 -AMAGINE-2) foi avaliado no RAC, e incluído na análise.
11. O ECR (NCT01708629 - AMAGINE-3) foi avaliado no RAC, e incluído na análise.
12. O ECR (NCT01708590 - AMAGINE 1) foi avaliado no RAC. O ECR não atende aos critérios de elegibilidade, pois compara o brodalumabe com placebo. Devido a diversidade de tratamentos imunobiológicos existentes atualmente no rol, para fins de análise, estudos que apenas comparassem o brodalumabe com placebo não foram incluídos.
13. Papp, K. A., Reich, K., Paul, C., Blauvelt, A., Baran, W., Bolduc, C., ... & Nirula, A. (2016). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 175(2), 273-286 - Trata-se do ensaio clínico publicado AMAGINE 1, que compara o brodalumabe ao placebo. Devido a diversidade de tratamentos imunobiológicos existentes atualmente no rol, para fins de análise, estudos que apenas comparasse o brodalumabe com placebo não foram incluídos.
14. Al-Janabi, A., & Yiu, Z. Z. N. (2022). Biologics in psoriasis: updated perspectives on long-term safety and risk management. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 1-14 - Trata-se de um artigo de revisão que resume as evidências disponíveis de dados de ensaios, estudos observacionais e registros de farmacovigilância para explorar os principais riscos de longo prazo do

tratamento biológico e como esses riscos podem ser gerenciados na prática clínica. Trata de uma visão geral de todos os imunobiológicos disponíveis, não ponderando qual desses apresentam maior risco a longo prazo. Devido ao delineamento do estudo, não se enquadra na pergunta PICO.

15. Leonardi, C. L., See, K., Burge, R., Sun, Z., Zhang, Y., Mallbris, L., ... & Warren, R. B. (2022). Number needed to treat network meta-analysis to compare biologic drugs for moderate-to-severe psoriasis. *Advances in Therapy*, 39(5), 2256-2269 - Trata-se de uma meta-análise em rede que objetiva comparar 11 medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave em termos de número necessário para tratar. Os dados do NNT (número necessário para tratar) foram obtidos de uma meta-análise da rede bayesiana de 42 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados, de fase 3 para 11 produtos biológicos (adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risankizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe e ustekinumabe). O brodalumabe e o ixequizumabe tiveram os NNTs mais baixos para alcançar respostas PASI nos momentos iniciais e não foram significativamente diferentes do risankizumabe e do guselcumabe após 48/52 semanas. Devido ao desfecho analisado, não se enquadra na pergunta PICO.
16. Mrowietz, U., Warren, R. B., Leonardi, C. L., Saure, D., Petto, H., Hartz, S., ... & Reich, K. (2021). Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values  $\leq 1, 2, 3$  or 5 derived from a statistical conversion method. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(5), 1161-1175 - Trata-se de uma meta-análise em rede que ilustra um método de conversão estatística que foi desenvolvido para derivar valores absolutos do PASI a partir de dados de ensaios clínicos disponíveis sobre melhorias relativas do PASI. O método de conversão estatística PASI foi aplicado aos dados de melhoria relativa do PASI para 11 regimes de tratamento biológico e placebo às 12 semanas, utilizando dados de 50 estudos publicados. A classificação dos regimes de tratamento incluídos para pacientes que alcançaram PASI absoluto de 0 a 8 foi alinhada com os resultados das pontuações PASI relativas (de 100 a 60) no final da terapia de indução. Em todas as faixas de pontuação PASI consideradas, os regimes de tratamento mais eficazes baseados em PASI absolutos e relativos foram brodalumabe 210 mg a cada 2 semanas e ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas, seguido por guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas e risankizumabe 150 mg a cada 12 semanas. O brodalumabe não apresentou significância estatística nos PASI absolutos quando comparado ao ixequizumabe, apesar da



superioridade numérica. Devido ao tipo de desfecho avaliado o estudo não foi incluído na análise por não se enquadrar na pergunta PICO.

17. O Consenso Brasileiro de Psoríase menciona que para o alcance do PASI 90, em até 24 semanas, as melhores escolhas para o tratamento de psoríase moderada a grave eram: infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, guselcumabe, secuquinumabe e brodalumabe. Sem especificar nenhuma superioridade entre os imunobiológicos citados.
18. Ruggiero, A., Potestio, L., Camela, E., Fabbrocini, G., & Megna, M. (2022). Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 127-137 - Trata-se de uma revisão da literatura sobre o bimequizumabe no tratamento da psoríase moderada a grave. Devido a intervenção e ao delineamento, este estudo não atende a pergunta PICO.
19. Yasmeen, N., Sawyer, L. M., Malottki, K., Levin, L. Å., Didriksen Apol, E., & Jemec, G. B. (2022). Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(1), 204-218 - Esta revisão sistemática com meta-análise em rede foi incluída e analisada no RAC.
20. Reich, K., Bianchi, L., Khemis, A., Maul, J. T., Tsianakas, A., Schempp, C. M., ... & Puig, L. (2024). Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatology and Therapy*, 14(2), 453-468 - Este ensaio clínico (COBRA) foi incluído e descrito no RAC. O proponente descreve que o estudo não foi mencionado no dossiê inicial devido a data de publicação do estudo (01/02/2024) *versus* a submissão do dossiê a ANS (09/11/2023). É importante considerar que apesar do estudo não ter sido publicado, os resultados estavam disponíveis no clinical trials em 05/10/2023. Além disso, o proponente menciona que o ensaio clínico foi afetado pela pandemia do COVID-19, impactando no recrutamento e na amostragem, em consequência, ocasionando em uma falta de poder estatístico. Diante deste cenário, a afirmação realizada pelo proponente em seu texto *“Entretanto, nesse estudo, brodalumabe demonstrou alta eficácia e rápido início de ação já na semana 4, onde a proporção de respondedores PASI 100 (resolução completa das lesões) foi de 23,3% (95% IC, 12,0; 34,6) em pacientes utilizando essa medicação e 1,9% nos pacientes que utilizaram guselcumabe (95% IC, -1,8; 5,6) (p=0,009\*). Na semana 28, foi*

*visto ainda um incremento na resposta com brodalumabe, em que 61,4% (95% IC, 48,3; 74,5) dos pacientes atingiram PASI 100 e com guselcumabe o valor foi de 36,8% (95% IC, 23,9; 49,8) ( $p=0,012^*$ )”, a afirmação merece cautela, porque pelos mesmos motivos estatísticos, não pode-se inferir que o brodalumabe apresenta superioridade ao guselcumabe.*

21. Reich, K., Thaçi, D., Stingl, G., Andersen, J. S., Hiort, L. C., Lexner, M. O., ... & Carle, P. A. U. L. (2022). Safety of brodalumab in plaque psoriasis: integrated pooled data from five clinical trials. *Acta Dermato-Venereologica*, 102 - Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que avalia o perfil de segurança do brodalumabe em dados agrupados de cinco ECR fase II/III. O estudo avalia o perfil de segurança do brodalumabe usando dados de segurança agrupados de 5 ensaios de fase II/III de brodalumabe 140 mg ou 210 mg. Foram utilizadas técnicas de análise de integração de dados para analisar conjuntos de dados de segurança. As taxas de eventos adversos graves durante o período de 52 semanas controlado por comparador foram de 14,4, 10,2 e 8,3 por 100 pacientes/ano para brodalumabe 210mg, brodalumabe 140mg e ustekinumabe, respectivamente. Estudo não atende a pergunta PICO devido ao delineamento.
22. Gargiulo, L., Ibba, L., Malagoli, P., Amoroso, F., Argenziano, G., Balato, A., ... & Narcisi, A. (2023). Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis in a real-life setting: a 3 years multicenter retrospective study—IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Frontiers in Medicine*, 10 - Trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico de 3 anos. Devido ao delineamento, este estudo não atende a pergunta PICO.
23. Furue, K., Ito, T., & Furue, M. (2018). Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*, 111, 182-188 - Trata-se de uma revisão da literatura que avalia a eficácia diferencial dos produtos biológicos anti-TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 na psoríase e na artrite psoriática. Devido ao delineamento, este estudo não atende a pergunta PICO.
24. A análise das referências mencionadas na contribuição da empresa detentora do registro LEO Pharma, não fornece evidências relevantes adicionais. O proponente apresenta múltiplas evidências, incluindo NMAs, ensaios clínicos e estudos observacionais, que avaliam a eficácia e segurança do brodalumabe, com destaque para sua rapidez de ação e altas taxas de resposta PASI 100. As NMAs apresentadas pelo proponente (Leonardi et al., 2022 e Mrowietz et al., 2021) que avaliaram respectivamente NNTs e derivação de valores absolutos de PASI, demonstram que o brodalumabe e o ixequizumabe tiveram os NNTs mais baixos para alcançar respostas PASI e foram considerados os regimes de tratamento mais

eficazes. No entanto, os resultados demonstrados nas NMAs, são heterogêneos, como exemplo a NMA de Warren et al., 2020 (avaliada nas contribuições pelo parecerista) que corrobora com os dados de eficácia rápida do brodalumabe, com resultados semelhantes ou superiores aos do ixequizumabe nos desfechos de curto prazo (2 a 12 semanas). No entanto, essa revisão também evidencia que o brodalumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa nas semanas 12 para os desfechos PASI 100 e PASI 90.

25. Em sua análise, o proponente menciona sobre as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, dentre elas o CADTH, NICE e IQWiG. A incorporação ou reembolso realizado pelas agências apresenta algumas condições.
26. O CADH, Canadá - Recomenda que brodalumabe seja reembolsado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, se os seguintes critérios e condições forem atendidos: reembolsar de maneira semelhante a outros produtos biológicos reembolsados para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave. O tratamento deve ser descontinuado se não tiver sido observada resposta ao tratamento com brodalumabe demonstrado após 12 a 16 semanas.
27. NICE, Inglaterra - Brodalumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, apenas se: a doença é grave, conforme definido por um Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) total de 10 ou mais e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de mais de 10 e a doença não respondeu a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A de onda longa), ou essas opções são contra-indicadas ou não toleradas e a empresa fornece o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente.
28. IQWiG – Alemanha - A avaliação realizada pelo instituto alemão em 2017 recomendou o uso de Kyntheum® (brodalumabe) em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em casos de contraindicação, intolerância ou resposta inadequada a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA.
29. O proponente, ressalta o mecanismo inovador do brodalumabe que é um fármaco que não tem comparadores diretos de classe, pois: *“é a única opção que inibe a subunidade A dos receptores da família da interleucina 17 (anti IL-17RA). Essa subunidade é a mais frequente nos complexos de receptores, sendo necessária para a sinalização de citocinas importantes na imunopatogênese da psoríase como a IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL-17E. Assim, ao*

*bloquear a subunidade A dos receptores das IL-17, brodalumabe bloqueia a sinalização, e consequentemente a função dessas cinco citocinas da família que tem papel no desenvolvimento e manutenção da psoríase”.*

Com relação a maior probabilidade de atingir PASI 100 e PASI 90 entre os medicamentos da classe, faltam estudos comparativos diretos que respondam esta questão (Brembilla et al., 2018). Apesar da diferença no mecanismo de ação, as taxas de resposta PASI 75, PASI 100 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1 do brodalumabe são comparáveis às do ixequizumabe e do secuquinumabe - medicamentos da mesma classe anti IL-17 (FDA, 2016). Metanálise em rede que comparou indiretamente, dentre outros, os anti IL-17 secuquinumabe, ixequizumabe e brodalumabe, conclui que, pela análise de classificação realizada com SUCRA, a classe dos anti-IL17 como um todo tem uma melhor chance de atingir PGA 0/1 que as demais classes avaliadas, sendo o ixequizumabe o segundo melhor colocado geral (versus placebo: RR 14,50, 95% CI 12,44 a 16,89; SUCRA = 89,8), secuquinumabe o quinto colocado geral (versus placebo: RR 13,26, 95% CI 11,54 a 15,24; SUCRA = 79,3) e brodalumabe o sexto colocado geral (versus placebo: RR 13,06, 95% CI 10,66 a 16,00; SUCRA = 77). Também demonstrou que ixequizumabe teve probabilidade significativamente maior de atingir o PASI 90 do que brodalumabe e secuquinumabe (Sbidian et al, 2023). Estudo retrospectivo de vida real, que comparou a efetividade de brodalumabe, ixequizumabe e secuquinumabe, conclui que não foram encontradas diferenças em termos de melhora global do PASI na semana 12 entre os três grupos, enquanto na semana 24 o brodalumabe apresentou um PASI significativamente mais baixo em comparação com os outros subgrupos ( $p < 0,003$ ). O brodalumabe foi superior ao secuquinumabe na semana 12 para PASI 100, PASI  $< 3$  e PASI 90 ( $p = 0,019$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$ , respectivamente) e superior ao secuquinumabe na semana 24 para PASI 100, PASI  $< 3$  e PASI 90 ( $p = 0,019$ ,  $<0,001$ ,  $0,001$ , respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas entre brodalumabe e ixequizumabe (Mastorino et al, 2023). Portanto, os estudos disponíveis atualmente não demonstram a superioridade do brodalumabe em relação aos demais medicamentos anti IL-17 por conta de seu mecanismo de ação diferenciado.

#### **QUANTO AOS ASPECTOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA PAR (ESTUDOS ECONÔMICOS)**

30. O proponente questiona a crítica da ANS ao modelo de custo-efetividade apresentado - “custo por respondedor”, alegando que na incorporação de outros imunobiológicos para

psoríase este tipo de análise foi aceita. Importante ressaltar que na avaliação crítica dos demais imunobiológicos para psoríase, o mesmo tipo de crítica foi realizada, o que não necessariamente é um impeditivo para eventual incorporação.

31. A escolha do modelo de impacto orçamentário pela ANS leva em consideração o custo anual do tratamento e a população elegível. Conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação de Impacto Orçamentário, *“a AIO deve ser vista como um complemento à avaliação de custo-efetividade, e não como uma alternativa ou um estudo com papel de substituição àquela”*. Portanto, neste caso, não foram consideradas a efetividade e segurança na AIO, visto que estas devem ser avaliadas na análise de custo-efetividade (ACE).
32. No que diz respeito aos biossimilares, o parecerista utilizou os mesmos parâmetros que o proponente para estabelecer a mensuração do preço das tecnologias conforme descrito na página 10 do documento de Estudo de Análise de Impacto Orçamentário: *“Nas medicações onde existem produtos biossimilares como etanercepte, adalimumabe e infliximabe, foi utilizado como referência o produto com menor preço por unidade.”*

Entretanto, após pesquisa junto à ANVISA, verificou-se o entendimento de há ainda necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para a possibilitar a intercambialidade dos medicamentos de referência por biossimilares no Brasil. Assim, foi elaborado um novo estudo de análise de impacto orçamentário, com as mesmas premissas definidas na AIO elaborada pelo parecerista, considerando os valores dos medicamentos de referência Infliximabe - Remicade®, Adalimumabe - Humira® e Etanercepte - Enbrel®.

Nesse caso, os resultados foram, no cenário de *market share* igualitário o impacto de -R\$ 346.294.120,91 em cinco anos (média anual de -R\$ 69.258.824,18) e no *market share* sugerido pelo proponente o impacto de -R\$ 280.497.011,61 (média anual de -R\$ 56.099.402,32).

33. Em relação ao agrupamento das tecnologias para cálculo do AIO, esclarece-se que foram realizadas duas análises de *market share*: na primeira, as tecnologias dividiram a mesma cota de mercado (10% cada) e, na segunda, considerou-se o *market share* sugerido pelo proponente. No primeiro caso, como assumiu-se que todos os medicamentos têm a mesma cota de mercado, não faz diferença no resultado da AIO quais medicamentos estão agrupados. O agrupamento é somente um artifício para adaptar o cálculo na planilha padrão da ANS.

No segundo caso, apesar da planilha, por equívoco, conter a informação que foi feita média simples dos custos anuais dos tratamentos com cada tecnologia, ressalta-se que foi realizada uma MÉDIA PONDERADA dos custos (cálculo apresentado na aba “Planilha auxiliar custos”, colunas L-N), considerando o *market share* como critério para estabelecer o peso.

34. O proponente enviou dois novos cenários de AIO, utilizando a planilha padrão da ANS, mantendo todos os demais parâmetros utilizados anteriormente (população elegível e custos), porém agrupando somente os medicamentos anti-TNF.

No primeiro exercício realizado pela Leo Pharma na planilha “(AIO UAT 122 Brodalumabe mkt share – PROPOSTA 1 – SHARE IGUALITÁRIO)”, é apresentado um recálculo com impacto médio anual negativo de -R\$ 139.258.025,09. No entanto, a planilha de recálculo encaminhada possui valores equivocados no cálculo do custo do Ustequinumabe no cenário sem Brodalumabe. Na aba “cenários” da planilha, na linha I8, o custo utilizado é referente ao Ustequinumabe (R\$ 71.568,05), já nas linhas I9 a I12 o valor utilizado equivocadamente foi do medicamento Ixequizumabe (R\$ 94.003,93). O equívoco na planilha superestimou o custo do cenário sem brodalumabe que corrigido é de R\$ 19.118.683.343,24 e, portanto, o impacto médio anual é de -R\$ 3.479.114,19.

Nota-se também que não foi atribuído o mesmo peso aos medicamentos que foram agrupados. Foi atribuído o peso de 15% de *market share* a cada tecnologia em separado, mas também foi atribuído o mesmo valor ao grupo de medicamentos anti-TNF, que contém 4 medicamentos (infliximabe, adalimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol). Ou seja, foi considerado que o grupo de 4 medicamentos dividiram entre si apenas uma cota de mercado, e não as 4 cotas correspondentes a estes 4 medicamentos. Para correção, cada um dos 9 comparadores deveria ter o mesmo *market share* ( $100\%/9 = 11,11\%$ ) e o grupo anti TNF proposto pelo demandante como tem 4 medicamentos agrupados deveria ter 44,44% no cenário sem brodalumabe e 42,22% no cenário com brodalumabe no primeiro ano e 40% nos anos seguintes.

Ainda, o proponente refere que utilizou o custo anual de tratamento do parecerista, no entanto, o valor utilizado para o infliximabe (R\$ 50.961,89) não considera o custo da administração, portanto o valor correto é de R\$ 59.64,17. Isso altera o custo médio dos anti-TNF de R\$ 42.371,07 para R\$ 44.621,64.

O recálculo, após o ajuste dos valores equivocados das células, o valor médio do grupo anti-TNF e a reorganização da participação de mercado, apresenta um custo no cenário sem

brodalumabe de R\$ 16.162.843.007,44 e com brodalumabe de R\$ 16.411.983.345,03, sendo o custo incremental médio anual de R\$ 49.828.067,52 impacto orçamentário positivo, diferente do calculado pelo proponente e equivalente ao cálculo originalmente realizado pelos pareceristas considerando os mesmos parâmetros (R\$ 49.827.496,64).

35. No segundo exercício realizado pela Leo Pharma na planilha “(AIO UAT 122 Brodalumabe mkt share – PROPOSTA 2 – SHARE CLOSE UP)”, é apresentado um recálculo com impacto médio anual de -R\$ 69.467.664,89. No entanto, a planilha de recálculo encaminhada possui valores equivocados no cálculo do custo do Ustequinumabe no cenário sem Brodalumabe. Na aba “cenários” da planilha, na linha I8 o custo utilizado é referente ao Ustequinumabe (R\$ 71.568,05), já nas linhas I9 a I12 o valor utilizado equivocadamente foi do medicamento Ixequizumabe (R\$ 94.003,93). O equívoco na planilha superestimou o custo do cenário sem brodalumabe que corrigido é de R\$ 20.499.176.353,70 e, portanto, a diferença no impacto médio anual de -R\$ 3.479.114,19.

O custo associado da infusão do Infliximabe também não foi considerado nos cálculos (foi atribuído somente o valor dos custos diretos na planilha, ignorando o valor dos custos associados à infusão). Ainda, o custo anual do grupo dos medicamentos anti-TNF foi calculado por média simples (R\$ 44.621,64), mas no caso do cenário de *market share* não igualitário, o custo dos medicamentos agrupados poderia ser ponderado pelos pesos de cada cota de mercado (R\$ 38.168,40).

O recálculo, após os ajustes dos valores equivocados das células e o valor médio ponderado do grupo anti-TNF, apresenta um custo no cenário sem brodalumabe de R\$ 20.388.075.121,57 e com brodalumabe de R\$ 20.384.951.247,59, sendo o custo médio anual de -R\$ 624.774,80; uma economia menor da calculada pelo proponente.

Neste cenário foram consideradas novas premissas de *market share*, fornecidas pela *Close up International*, com base em estudo de participação dos medicamentos imunobiológicos para tratamento da psoríase em placas moderada a grave dentro do sistema de saúde suplementar. No estudo de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) apresentado na submissão, também haviam sido utilizadas estimativas de *market share* calculadas a partir de dados da auditoria Close-up RM Ed. MAT Jun/2023. A comparação entre as premissas de market-share utilizadas no estudo de AIO e na consulta pública pode ser verificada no quadro abaixo. A classe dos medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e certolizumabe pegol) representava 26,7% do mercado no estudo de AIO

enviado inicialmente pelo proponente, tendo reduzido para 11,7% considerando as novas premissas utilizadas no recálculo apresentado no âmbito da consulta pública.

Quadro 1. Premissas de *market share* apresentadas pelo proponente

MEDICAMENTO	Estudo Original de Análise de Impacto Orçamentário (Fonte: Close-up RM Ed. MAT Jun/2023)	Estudo apresentado na Consulta Pública (Fonte: Close up International)
RISAQUIZUMABE	11,9%	8,3%
IXEQUIZUMABE	6%	2,8%
GUSELCUMABE	27,9%	40,5%
USTEQUINUMABE	1,8%	8,1%
SECUQUINUMABE	25,7%	28,7%
INFLIXIMABE	9,5%	0,6%
ETANERCEPTE	2,5%	1,2%
ADALIMUMABE	12,1%	9,1%
CERTOLIZUMABE PEGOL	2,6%	0,8%*

\*percentual descrito como demais medicamentos, no qual está incluso o certolizumabe.

Considerando as premissas de mercado do estudo de AIO e uma taxa de incorporação linear de 5,5% do brodalumabe em todos os anos, o cálculo realizado pelo parecerista demonstrou um custo incremental médio anual de R\$ 6.883.337,95. No recálculo da LeoPharma, utilizando as novas premissas de *market share* e taxa de incorporação de 5-10% do brodalumabe o custo médio anual foi de -R\$ 624.774,80 (após ajustes dos valores equivocados das células e o valor médio ponderado do grupo anti-TNF). A variabilidade nos resultados demonstra incertezas com relação ao *market share* que, dependendo das premissas utilizadas, poderia apresentar um impacto positivo ou negativo.

36. Por fim, destaca-se que o papel do relatório de avaliação crítica é fornecer, no limite das possibilidades, uma revisão não-enviesada dos aspectos técnicos da submissão composta por dossiê de evidências clínicas, dossiê econômico e análise de impacto orçamentário. O RAC não se propõe a fazer recomendações a favor ou contra a incorporação de qualquer tecnologia, mas sim a fornecer subsídios adicionais sob perspectiva diversa da perspectiva



do proponente para que a ANS, apoiada pelos representantes das organizações componentes do COSAÚDE, possa decidir pela inclusão ou não de uma determinada tecnologia, integrando as informações submetidas pelo proponente, as informações adicionais do RAC, a perspectiva única que cada organização leva para a plenária e, posteriormente, as contribuições recebidas do processo de consulta pública.

#### REFERÊNCIAS:

Galluzzo, M., Caldarola, G., De Simone, C., Bernardini, N., Moretta, G., Pallotta, S., ... & Peris, K. (2021). Use of brodalumab for the treatment of chronic plaque psoriasis: a one-year real-life study in the Lazio region, Italy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(9), 1299-1310.

Rompoti, N., Politou, M., Stefanaki, I., Vavouli, C., Papoutsaki, M., Neofotistou, A., ... & Nicolaidou, E. (2023). Brodalumab in plaque psoriasis: real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(4), 689-697.

Chatzimichail, G., Günther, J., Ständer, S., & Thaçi, D. (2021). Sobrevivência medicamentosa de secuquinumabe, ustequinumabe e certolizumabe pegol na psoríase: um estudo retrospectivo monocêntrico de 2 anos. *Jornal de Tratamento Dermatológico*, 33 (3), 1749–1753. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1854428>

Yeung, J., Vender, R., Turchin, I., Shukla, R., Maari, C., Hong, C. H., ... & Lansang, P. (2021). Brodalumab success in patients with moderate-to-severe psoriasis who failed previous interleukin-17A inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(4), 1169-1171.

Papp, K., Menter, A., Leonardi, C., Soung, J., Weiss, S., Pillai, R., & Jacobson, A. (2020). Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *British Journal of Dermatology*, 183(6), 1037-1048.

Armstrong, A. W., Read, C., Leonardi, C. L., & Kircik, L. H. (2019). IL-23 Versus IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: there is more to the story than IL-17A. *Journal of Drugs in Dermatology*, 18(8), S202-S208

Sutaria, N., & Au, S. C. (2021). Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(6), 617-620.

Kerdel, F., & Zaiac, M. (2015). An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatologic therapy*, 28(6), 390-403.

Blauvelt, A., Papp, K. A., Lebwohl, M. G., Green, L. J., Hsu, S., Bhatt, V., ... & Israel, R. (2017). Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: a pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(2), 372-374.

Chung, S. H., Ye, X. Q., & Iwakura, Y. (2021). Interleukin-17 family members in health and disease. *International immunology*, 33(12), 723-729.

- Huang, J., Lee, H. Y., Zhao, X., Han, J., Su, Y., Sun, Q., ... & Dong, C. (2021). Interleukin-17D regulates group 3 innate lymphoid cell function through its receptor CD93. *Immunity*, 54(4), 673-686.
- Blome, C., Gosau, R., Radtke, M. A., Reich, K., Rustenbach, S. J., Spehr, C., ... & Augustin, M. (2016). Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Archives of dermatological research*, 308(2), 69-78.
- Langley, R. G., Armstrong, A. W., Lebwohl, M. G., Blauvelt, A., Hsu, S., Tying, S., ... & Israel, R. (2019). Efficacy and safety of brodalumab in patients with psoriasis who had inadequate responses to ustekinumab: subgroup analysis of two randomized phase III trials. *British Journal of Dermatology*, 180(2), 306-314.
- Hampton, P., Borg, E., Hansen, J. B., & Augustin, M. (2021). Efficacy of brodalumab and guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are inadequate responders to ustekinumab: a matching adjusted indirect comparison. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 123-131.
- Green, L., Weinberg, J. M., Menter, A., Soung, J., Lain, E., & Jacobson, A. (2020). Clinical and molecular effects of interleukin-17 pathway blockade in psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 19(2), 138-143.
- Martin, D. A., Towne, J. E., Kricorian, G., Klekotka, P., Gudjonsson, J. E., Krueger, J. G., & Russell, C. B. (2013). The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(1), 17-26.
- Beringer, A., Noack, M., & Miossec, P. (2016). IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends in molecular medicine*, 22(3), 230-241.
- Foulkes, A. C., & Warren, R. B. (2019). Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs in Context*, 8.
- Reich, K., Thaçi, D., Stingl, G., Andersen, J. S., Hiort, L. C., Lexner, M. O., ... & Carle, P. A. U. L. (2022). Safety of brodalumab in plaque psoriasis: integrated pooled data from five clinical trials. *Acta Dermato-Venereologica*, 102.
- Egeberg, A., Andersen, Y. M. F., Halling-Overgaard, A. S., Alignahi, F., Thyssen, J. P., Burge, R., & Mallbris, L. (2020). Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(1), 39-46.
- de Carvalho, A. V. E., Duquia, R. P., Horta, B. L., & Bonamigo, R. R. (2017). Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs in R&D*, 17, 29-51.
- Uhlenhake, E. E., Kurkowski, D., & Feldman, S. R. (2010). Conversations on psoriasis—what patients want and what physicians can provide: a qualitative look at patient and physician expectations. *Journal of dermatological treatment*, 21(1), 6-12.
- Warren, R. B., See, K., Burge, R., Zhang, Y., Brnabic, A., Gallo, G., ... & Egeberg, A. (2020). Rapid response of biologic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis: a comprehensive investigation using Bayesian and frequentist network meta-analyses. *Dermatology and therapy*, 10, 73-86.

Pompili, M., Innamorati, M., Trovarelli, S., Narcisi, A., Bellini, S., Orsini, D., ... & Costanzo, A. (2016). Suicide risk and psychiatric comorbidity in patients with psoriasis. *Journal of international medical research*, 44(1\_suppl), 61-66.

Kimmel, G., Chima, M., Kim, H. J., Bares, J., Yao, C. J., Singer, G., ... & Lebwohl, M. (2019). Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 857-859.

Reich, K., Hansen, J. B., Puig, L., Konstantinou, M. P., & Warren, R. B. (2021). Complete clearance and Psoriasis Area and Severity Index response for brodalumab and ustekinumab by previous treatment history in AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(10), 2034-2044.

Yeung, J., Vender, R., Turchin, I., Shukla, R., Maari, C., Hong, C. H., ... & Lansang, P. (2021). Brodalumab success in patients with moderate-to-severe psoriasis who failed previous interleukin-17A inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(4), 1169-1171.

Haugeberg, G., Michelsen, B., & Kavanaugh, A. (2020). Impact of skin, musculoskeletal and psychosocial aspects on quality of life in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study of outpatient clinic patients in the biologic treatment era. *RMD open*, 6(1), e001223.

Umezawa, Y., Nakagawa, H., Niino, H., Ootaki, K., & Japanese Brodalumab Study Group. (2016). Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(11), 1957-1960.

Armstrong, A. W., Puig, L., Joshi, A., Skup, M., Williams, D., Li, J., ... & Augustin, M. (2020). Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA dermatology*, 156(3), 258-269.

Sbidian, E., Chaimani, A., Guelimi, R., Garcia-Doval, I., Hua, C., Hughes, C., ... & Le Cleach, L. (2023). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).

Fargnoli, M. C., Bardazzi, F., Bianchi, L., Dapavo, P., Fabbrocini, G., Gisondi, P., ... & Pinton, P. C. (2023). Brodalumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: an expert Delphi consensus statement. *Journal of Clinical Medicine*, 12(10), 3545.

Cacciapuoti, S., Potestio, L., Guerrasio, G., Fabbrocini, G., Scalvenzi, M., Ruggiero, A., ... & Megna, M. (2023). Effectiveness of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis located in difficult-to-treat areas. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2637-2644.

Armstrong, A., Fried, R., Koo, J., Gottlieb, A., & Jackson, A. (2023). Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 22(10), 994-1000.

Kojanova, M., Hugo, J., Velackova, B., Cetkovska, P., Fialova, J., Dolezal, T., ... & Gkalpakiotis, S. (2022). Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors—brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(6), 2827-2837.

Mastorino, L., Burzi, L., Frigatti, G., Fazio, A., Celoria, V., Macagno, N., ... & Ribero, S. (2023). Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors on difficult-to-treat psoriasis areas (scalp, genital, and palmoplantar sites): A retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 23(9), 929-936.

Lebwohl, M., Strober, B., Menter, A., Gordon, K., Weglowska, J., Puig, L., ... & Nirula, A. (2015). Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1318-1328.

Consenso brasileiro de psoríase 2020 : algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / coordenação geral Sérgio Palma; editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte, revisão geral Hélio Amante Miot. - 3. ed. - Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020. ISBN 978-65-992880-1-2

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01708603?tab=results>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01708629>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01708590>

Papp, K. A., Reich, K., Paul, C., Blauvelt, A., Baran, W., Bolduc, C., ... & Nirula, A. (2016). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 175(2), 273-286.

Al-Janabi, A., & Yiu, Z. Z. N. (2022). Biologics in psoriasis: updated perspectives on long-term safety and risk management. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 1-14.

Leonardi, C. L., See, K., Burge, R., Sun, Z., Zhang, Y., Mallbris, L., ... & Warren, R. B. (2022). Number needed to treat network meta-analysis to compare biologic drugs for moderate-to-severe psoriasis. *Advances in Therapy*, 39(5), 2256-2269.

Mrowietz, U., Warren, R. B., Leonardi, C. L., Saure, D., Petto, H., Hartz, S., ... & Reich, K. (2021). Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values  $\leq 1, 2, 3$  or 5 derived from a statistical conversion method. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(5), 1161-1175.

Ministério da saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e complexo da saúde. Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde . Diretrizes metodológicas. Revisão sistemática com meta-análise em rede 1a edição . 2023

Ruggiero, A., Potestio, L., Camela, E., Fabbrocini, G., & Megna, M. (2022). Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 127-137.

Kanters, S., Ford, N., Druyts, E., Thorlund, K., Mills, E. J., & Bansback, N. (2016). Use of network meta-analysis in clinical guidelines. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(10), 782.

Faltinsen, E. G., Storebø, O. J., Jakobsen, J. C., Boesen, K., Lange, T., & Gluud, C. (2018). Network meta-analysis: the highest level of medical evidence?. *BMJ evidence-based medicine*, 23(2), 56-59.

Yasmeen, N., Sawyer, L. M., Malottki, K., Levin, L. Å., Didriksen Apol, E., & Jemec, G. B. (2022). Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(1), 204-218.

Reich, K., Bianchi, L., Khemis, A., Maul, J. T., Tsianakas, A., Schempp, C. M., ... & Puig, L. (2024). Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatology and Therapy*, 14(2), 453-468.

Reich, K., Thaçi, D., Stingl, G., Andersen, J. S., Hiort, L. C., Lexner, M. O., ... & Carle, P. A. U. L. (2022). Safety of brodalumab in plaque psoriasis: integrated pooled data from five clinical trials. *Acta Dermato-Venereologica*, 102.

Gargiulo, L., Ibba, L., Malagoli, P., Amoroso, F., Argenziano, G., Balato, A., ... & Narcisi, A. (2023). Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis in a real-life setting: a 3 years multicenter retrospective study—IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Frontiers in Medicine*, 10.

Furue, K., Ito, T., & Furue, M. (2018). Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*, 111, 182-188.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>. 2018.

CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report Brodalumab (SILIQ). Indication: For the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547\\_Siliq\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0547_Siliq_PE_Report.pdf). 2018.

IQWiG.[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a17-42.html>.

Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018 Aug 2;9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. PMID: 30127781; PMCID: PMC6088173.

FDA Background Package for BLA 761032 Siliq (Brodalumab) Injection, 210 mg/1.5 ml. [Accessed November 30, 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM511357.pdf>.

Grine, L., Dejager, L., Libert, C., & Vandenbroucke, R. E. (2015). An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine & growth factor reviews*, 26(1), 25-33.

Mastorino, L., Cariti, C., Susca, S., Siliquini, N., Verrone, A., Stroppiana, E., Ortoncelli, M., Dapavo, P., Quaglino, P. and Ribero, S. (2023), Comparison between brodalumab, secukinumab and ixekizumab effectiveness and drug survival: A real-life experience on 638 patients with psoriasis. *Exp Dermatol*, 32: 1591-1594. <https://doi.org/10.1111/exd.14874>

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no sítio institucional da ANS (ANS – Acesso à informação - Participação Social) dedicado a apresentação das [consultas públicas encerradas](#). Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

## **Relatório Final da COSAÚDE – Brodalumabe para tratamento de psoríase moderada a grave (UAT 122)**

No dia 16 de julho de 2024, na 31ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 129, em relação à proposta de atualização do Rol para a *Brodalumabe para tratamento de psoríase moderada a grave*.

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).

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

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

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

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

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Dermatologia e da Sociedade Brasileira de Reumatologia e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 122;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Conselho Federal de Odontologia (CFO) manifestam parecer favorável a incorporação;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) mantém sua recomendação anterior contrária a incorporação do medicamento Brodalumabe para psoríase pelas incertezas quanto a benefícios adicionais / inexistência de evidências robustas (quando comparada às tecnologias já incorporadas pela ANS), e avaliação econômica limitada. Apesar das argumentações quanto à possibilidade de concorrência de mercado, essa incorporação não necessariamente induziria a uma redução de gastos, ao contrário, o impacto orçamentário aponta para um aumento de custos (quando se consideram medicamentos de referência);
- Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) - trata-se de uma demanda suprida, não é uma necessidade não atendida, o ROL já contempla outros 7 imunobiológicos incorporados. Apesar das diferenças de mecanismos de ação a tecnologia não mostrou superioridade clara em relação aos outros imunobiológicos. Falta de evidências diretas versus aos outros imunobiológicos e falta de evidências para apoiar eficácia relativa contínua da tecnologia. Dúvidas sobre perfil de segurança e impacto orçamentário significativo frente aos imunobiológicos já incorporados, além da consulta e audiência pública não trazerem novos dados significativos que permitissem

mudança de posição, mantemos nossa recomendação desfavorável a incorporação nas condições atuais;

- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - Acompanha manifestação da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE);
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) é favorável a incorporação;
- A Unimed do Brasil posiciona-se contra a incorporação do brodalumabe para o tratamento da psoríase, por não se tratar de necessidade não atendida, por haver falta de provas de superioridade de brodalumabe em relação aos comparadores com incerteza substancial quanto ao custo incremental (AIO) dessa incorporação;
- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) acompanha a União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) e Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE);
- A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) segue com a posição da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) e Unidas contrário a incorporação;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) acompanha a posição da Sociedade Brasileira de Dermatologia e é favorável à incorporação da tecnologia UAT;
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação do Brodalumabe, endossando o entendimento do CNS e tendo em vista as análises técnicas, impacto e relevância social, assim como o comprometimento do laboratório com o preço, manifestado na reunião.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**



**UAT 122**

# **BRODALUMABE PARA O TRATAMENTO DE PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE**

**AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 42/2024 | CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**16/07/2024**

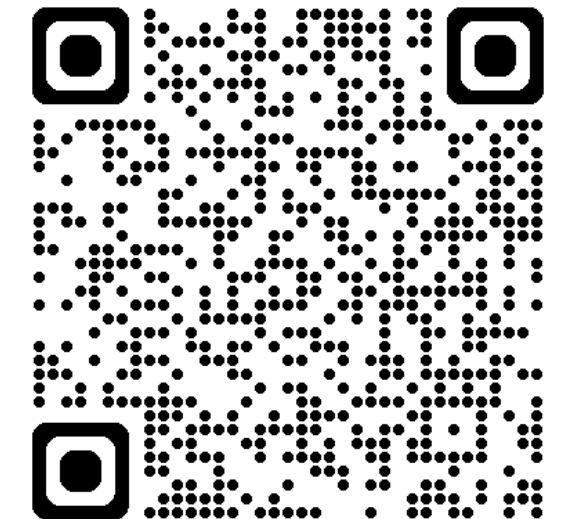
- **Nº UAT: 122**
- **Protocolo:** 2023.2.000170
- **Proponente:** LEO PHARMA LTDA.
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Brodalumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas)
- **Reunião Técnica (RT) preliminar da Cosaúde:** 28ª RT realizada em 24/04/2024
- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica Nº 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO - processo SEI nº 33910.011099/2024-47

- A melhor evidência científica atualmente disponível sobre eficácia e segurança de Brodalumabe para tratamento da psoríase em placa moderada a grave é baseada nos ensaios clínicos randomizados (ECR) AMAGINE-2 e AMAGINE-3, que compararam Brodalumabe com Ustequinumabe e com placebo, e no ECR COBRA (2024), que o comparou com o Guselcumabe em pacientes não respondedores a Ustequinumabe.
- Em relação aos outros 7 imunobiológicos disponíveis na saúde suplementar para a mesma indicação, as evidências são indiretas, baseadas em revisões sistemáticas com meta-análises em rede (FAHRBACH, 2021 e YASMEEN, 2022).
- Os resultados dessas evidências mostraram superioridade estatística de Brodalumabe apenas em relação aos inibidores de TNF-alfa (Certolizumabe-pegol, Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe) e ao inibidor da IL-12 e IL-23 (Ustequinumabe), tratando-se de dados de comparações indiretas de revisão sistemática avaliada com qualidade metodológica criticamente baixa.
- Nos estudos AMAGINE, Brodalumabe apresentou superioridade em relação a Ustequinumabe, com maiores chances de alcance do PASI 75 e 100 e do escore de qualidade de vida (média de 60% alcançaram DLQI 0 - 1), com a certeza da evidência variando de alta a moderada.

- Ademais, Brodalumabe mostrou maior frequência de eventos adversos em geral, com menos eventos adversos graves que Ustequinumabe, sendo semelhante a Guselcumabe para eventos graves, conforme COBRA, 2024 (certeza da evidência baixa).
- Logo, restam incertezas quanto aos benefícios adicionais de Brodalumabe em comparação aos imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar para casos de psoríase grave, notadamente em relação aos que possuem o mesmo mecanismo de ação - inibidores da IL-17A (Ixequizumabe e Secuquinumabe) e da IL-23 (Risanquizumabe).
- A avaliação econômica apresentada pelos proponentes foi considerada limitada, tendo indicado que a tecnologia seria o terceiro medicamento com menor custo de resposta. Ademais, o impacto orçamentário estimado apontou para um aumento de gastos com a disponibilização da tecnologia no rol, que poderia variar entre R\$ 6,9 milhões e R\$ 49,8 milhões, para uma população elegível estimada em 45.189 pacientes.

❑ **Audiência Pública nº 42/2024**, realizada em 29/05/2024

Link: [Audiência Pública nº 42 \(youtube.com\)](#)



❑ **Consulta Pública nº 129/2024**, realizada entre 16/05/2024 a 04/06/2024

Link: [Consulta Pública - CP nº 129 tem como objetivo receber contribuições para a revisão da lista de coberturas dos planos de saúde — Agência Nacional de Saúde Suplementar \(www.gov.br\)](#)





# AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 42/2024





## ❖ QUANTO AO MECANISMO DE AÇÃO:

- ❑ A tecnologia tem **mecanismo de ação** inovador, diferente dos inibidores das IL-23 e IL-17A, pois a inibição da subunidade RA do receptor das interleucinas da família IL-17 traz benefícios que consistem em **necessidade atual e não atendida** dos pacientes.
- ❑ É a única droga a **bloquear receptores impedindo a sinalização de 05 (cinco) citocinas da família das IL-17**, que são importantes na imuno patogênese da psoríase.
- ❑ Pertence à classe diferente de todos os imunobiológicos disponíveis na DUT 65.5.
- ❑ Embora o atual Rol contemple nove imunobiológicos para psoríase, ainda há **necessidade não atendida para esses pacientes**, tendo em vista que, 4 (quatro) são anti-TNFs (menor eficácia e menor sustentabilidade, por isso, pequena fatia de mercado), 2 (duas) são anti-IL-17A, 2 (duas) anti-IL-23 e 1 (uma) é anti-IL-12 e IL-23.





### ❖ QUANTO AO DELINEAMENTO DOS ESTUDOS (METANÁLISES EM REDE):

- ❑ As últimas duas **incorporações contaram com resultados de MAR**, incluindo o achado de superioridade do Risanquizumabe em relação ao Ustequinumabe, assim como se constata quanto ao Brodalumabe.
- ❑ Nenhum imunobiológico da DUT 65.5 possui estudos diretos que os comparem com todos os demais agentes imunobiológicos; portanto, as **metanálises em rede (MAR) são necessárias para possibilitar essas comparações**.
- ❑ As diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (2023) consideram as evidências indiretas e mistas como válidas.
- ❑ As MARs utilizadas na proposta foram submetidas ao sistema GRADE, como recomendam as diretrizes do MS.
- ❑ O Brodalumabe foi aprovado a nível global em 2016. Assim, além de estudos de fase III e das evidências indiretas (MAR), conta com um corpo de evidências de mundo real robusto com mais de 900 pacientes. Por conseguinte, tem a **força da evidência de estudos clínicos junto com os dados de mundo real**.





### ❖ QUANTO AOS RESULTADOS DOS ESTUDOS (BENEFÍCIOS CLÍNICOS):

- ❑ Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), incluindo estudo **“*head-to-head*”** com mais de 4.300 pacientes, **demonstram superioridade do Brodalumabe, tanto em desfechos primários, como em desfechos secundários, quando comparado ao Ustequinumabe e ao Placebo.** Logo, não há incertezas quanto aos benefícios clínicos adicionais em comparação com outros imunobiológicos disponíveis, como descrito no Relatório da ANS.
- ❑ **Evidências diretas e metanálises em rede (MAR) apontam que o Brodalumabe encontra-se em posição “*de elite*” entre os demais imunobiológicos, e não em posição intermediária, como considerado no Relatório da ANS.**
- ❑ Em muitas MARs, Brodalumabe configura-se como uma das primeiras drogas com alcance dos resultados PASI 90 e PASI 100, que são os desfechos preconizados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.



### ❖ CONT. QUANTO AOS RESULTADOS DOS ESTUDOS (BENEFÍCIOS CLÍNICOS):

- ❑ Apesar de, a longo prazo, os resultados obtidos com as diversas tecnologias (entre os diferentes inibidores das interleucinas) serem muito parecidos na obtenção de metas terapêuticas como PASI 90, PASI 100 ou PASI absoluto < 1, o inibidor do receptor da **IL-17 se postula como a tecnologia que parece ser a mais rápida de início de ação.**
- ❑ Esses resultados corroboram com estudo “*head-to-head*” com Guselcumabe, cujos achados indicam que, **mesmo que a longo prazo possa não haver diferença estatisticamente significativa, em curto prazo existe diferença estatisticamente significativa com superioridade do Brodalumabe em rapidez de ação.**
- ❑ Tal efeito é importante especialmente em pacientes que desistiram de seguir com a terapêutica (pacientes falhados), evitando desfechos trágicos e impactando na qualidade de vida.



### ❖ CONT. QUANTO AOS RESULTADOS DOS ESTUDOS (BENEFÍCIOS CLÍNICOS):

- ❑ A troca de drogas é custosa para o paciente e para a operadora de planos de saúde.
- ❑ Revisão sistemática com 26 estudos examinou a **velocidade de resposta do imunobiológico**, encontrando o seguinte: Brodalumabe (6,9 sem); Secuquinumabe (8,7 sem) e Guselcumabe (12,8 sem). Tais comparadores (ambos anti-interleucinas de classes distintas) constituem as duas drogas oferecidas em maior quantidade no setor privado de saúde (maior nicho de mercado).
- ❑ Segundo estudos pivotais, Brodalumabe é uma nova opção terapêutica eficaz, **tanto para paciente virgem de tratamento (*treatment-naive*), como para pacientes falhados com anti-TNFs e Ustequinumabe.**



### ❖ QUANTO AOS ASPECTOS ECONÔMICOS:

- ❑ O brodalumabe geraria economia ao sistema, entretanto no estudo de AIO realizado no RAC foi realizado um agrupamento de tecnologias que prejudicou o resultado apresentado pela ANS.
- ❑ A avaliação econômica apresentada pelo proponente adotou os mesmos critérios já utilizados pela ANS, sendo que a análise de custo efetividade foi realizada de forma a permitir a comparação com outros imunobiológicos incorporados anteriormente.
- ❑ O mercado atualmente estaria concentrado no uso das interleucinas mais caras. Portanto, **incorporar o brodalumabe induziria a uma redução nos custos** do sistema.



# CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024



## VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES - RP Desfavorável

Concordo com a  
Incorporação



2.552 Opiniões  
99,57%

Discordo da  
Incorporação



11 Opiniões  
0,42%



**TOTAL**

**2.563 contribuições**

Após análise dos aportes, 5 (cinco) opiniões classificadas inicialmente como concordo/discordo parcialmente da incorporação e 18 (dezoito) opiniões discordantes da incorporação foram ajustadas para Concordo com a incorporação, tendo em vista os argumentos apresentados.

## VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Perfil do Contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	779	30,39
Conselho Profissional	426	16,62
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	399	15,57
Paciente	265	10,34
Interessado no tema	260	10,14
Outro	217	8,47
Empresa/Indústria	57	2,22
Instituição de saúde	36	1,4
Sociedade médica	35	1,37
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	23	0,9
Consultoria	17	0,66
Prestador	14	0,55
Grupos/associação/organização de pacientes	11	0,43
Instituição acadêmica	11	0,43
Operadora	5	0,2
Entidade representativa de operadoras	5	0,2
Órgão de defesa do consumidor	2	0,08
Órgão governamental	1	0,04
<b>Total Geral</b>	<b>650</b>	<b>100%</b>

Concordo com a  
recomendação  
preliminar



## ❖ Discordam da Incorporação

- Não existe superioridade comprovada do medicamento perante os outros imunobiológicos já incorporados
- Há limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe *versus* outros produtos biológicos já disponíveis para uso na saúde suplementar
- O impacto orçamentário estimado apontou para um aumento de gastos com a disponibilização da tecnologia no Rol



Discordo da  
recomendação  
preliminar



## ❖ Concordam com a Incorporação

- Nova alternativa eficaz e segura de imunobiológico para tratamento da psoríase em placas, moderada a grave;
- Custo benefício superior aos imunobiológicos existentes no mercado;
- Única terapia biológica aprovada no Brasil capaz de bloquear diretamente a sinalização de cinco membros da família de citocinas IL-17 (IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL17E) que são importantes na imunopatogênese da psoríase;
- Imunobiológico inovador, com mecanismo de ação único, com um dos mais rápidos inícios de ação dentre os biológicos;
- Melhora da qualidade de vida relatada pelo paciente.

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

### ❖ A favor da Incorporação:

1. “O medicamento tem a literatura médica internacional relatando a sua eficácia e é importante termos um **arsenal terapêutico** vasto e eficaz para o tratamento da psoríase moderada a grave.” – **Conselho Profissional**
2. “... O **perfil de eficácia e segurança** do brodalumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave foi **demonstrado versus ustequinumabe (e placebo) em três ensaios clínicos randomizados**, duplo-cegos, de Fase III, controlados por placebo – AMAGINE- 1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3. Na semana 12, 37-44% dos pacientes que usaram brodalumabe 210mg atingiram a resolução completa das lesões (PASI 100). Já na semana 52, até 67,5% dos indivíduos tratados com brodalumabe 210 mg alcançaram o PASI 100. Depois de atingir o PASI 100 com brodalumabe 210 mg, aproximadamente 9 em 10 pacientes mantiveram a resposta até o final da semana 52.” - **Profissional de saúde**
3. “Brodalumabe é uma terapia única, necessária e com altíssima eficácia! O paciente com psoríase falha a imunobiológicos, ou seja, brodalumabe faz-se necessário!!! E além disso, **dentre os anti interleucinas, brodalumabe é o mais barato.**” – Interessado no tema

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

### ❖ A favor da Incorporação:

4. “MECANISMO DE AÇÃO ÚNICO Ao contrário de todos os outros imunobiológicos disponíveis no mercado, brodalumabe é o único anti-receptor para o tratamento da psoríase moderada a grave. • Brodalumabe é um anticorpo monoclonal anti-subunidade A dos receptores das IL-17 e a **única terapia biológica aprovada no Brasil capaz de bloquear diretamente a sinalização de cinco membros da família de citocinas IL-17** (IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL17E) que são importantes na imunopatogênese da psoríase<sup>1,2</sup>. As terapias biológicas aprovadas e contempladas pelo rol da ANS que visam o bloqueio direto da via IL-17 (ixequizumabe e secuquinumabe) tem como alvo apenas duas citocinas: IL-17A e IL-17A/F<sup>3,4</sup>. Ou seja, brodalumabe é a única terapia biológica a bloquear de maneira mais ampla a sinalização da família IL-17. O bloqueio da IL-17C e IL-17E faz-se importante porque são citocinas envolvidas diretamente na inflamação epitelial e na manutenção do processo inflamatório na psoríase. O mecanismo de ação único do brodalumabe, que bloqueia a sinalização de múltiplos membros da família da IL-17, pode desempenhar um papel fundamental na eficácia global da droga, inclusive em pacientes cuja doença não respondeu a outros produtos biológicos<sup>1,2</sup>. • O tratamento com brodalumabe também melhora a qualidade de vida relatada pelo paciente <sup>1,2</sup>. Dados de vida real apoiam a efetividade e segurança do brodalumabe, mesmo em pacientes falhados a outras terapias <sup>3-6</sup> Referências 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. (...).” - **Conselho profissional**

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

### ❖ A favor da Incorporação:

5. *“Brodalumabe apresenta estudos de vida real e com bom perfil de segurança. É bastante eficaz em casos de psoríase que falharam a outros imunobiológicos. Também apresenta ação rápida, o que contribui bastante para a melhora da qualidade de vida do paciente. Possui estudos com qualidade metodológica Alta e metanálise: Referências 1. Armstrong A, Fried R, Koo J, et al. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. J Drugs Dermatol. 2. Armstrong AP, Read C, Leonardi CL, Kircik LH. IL-23 Versus IL17 in the Pathogenesis of psoríase 3. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2021 4.Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail 5.Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). J Am Acad Dermatol. Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. Int Immunol. 2021. 6. Huang J, Lee HY, Zhao X, Han J, Su Yet al. Interleukin-17D regulates group 3 innate lymphoid cell function through its receptor CD93. Immunity. 2021 Sendo assim, concordo com a incorporação do brodalumabe no rol da ANS.” - Conselho profissional*



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

### ❖ A favor da Incorporação:

6. *“Em revisão sistemática de 32 estudos, considerando as 12 semanas de terapia de indução, a resposta mais rápida em termos de melhora da pele (PASI 90 e PASI 100) e ganho em qualidade de vida ocorreu com brodalumabe e ixequizumabe, observando-se benefício clínico precoce já na segunda semana, quando comparados com secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, adalimumabe e etanercepte*5. 1. Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016.” - **Profissional de saúde**
7. *“... Brodalumabe demonstrou **fornecer resposta ao tratamento da psoríase em indivíduos que haviam falhado anteriormente com produtos biológicos, incluindo a inibidores de IL-17<sup>a</sup>** 3,4 1. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2021 2. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. Dermatol Ther. 2015 3. Reich K, Hansen JB, Puig L, et al. Complete clearance and Psoriasis Area and Severity Index response for brodalumab and ustekinumab by previous treatment history in AMAGINE-2 and AMAGINE-3. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 4. Kimmell G, Chima M, Kim HJ, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. J Am Acad Dermatol. 2019” - **Profissional de saúde***

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

### ❖ A favor da Incorporação:

8. “... Estudos demonstraram que o **brodalumabe** é eficaz em pacientes que apresentam resposta inadequada aos inibidores da IL-17A, potencialmente devido ao bloqueio completo da sinalização mediada pela IL-17 com **brodalumabe**<sup>4-6</sup>. • Um estudo retrospectivo conduzido por Yeung J et al (2021), investigou a eficácia de brodalumabe 210mg para o tratamento da psoríase em indivíduos que haviam descontinuado anteriormente secuquimumabe ou ixequizumabe, ou ambos, predominantemente devido à não resposta primária ou secundária (44/47). Após o tratamento com brodalumabe, na Semana 16 o PASI 100 (ou resolução completa das lesões) foi alcançado por 42,5% dos indivíduos<sup>6</sup>. • Um ensaio clínico aberto conduzido por Kimmel G et al (2019), investigou os resultados do tratamento com brodalumabe em 39 indivíduos com psoríase moderada a grave, que falharam com o tratamento com secuquimumabe ou ixequizumabe. 71% dos indivíduos alcançaram o resultado primário de eficácia de sucesso na Avaliação Global do Médico estática após 16 semanas de tratamento com brodalumabe. PASI 100, PASI 90 e PASI 75 foi alcançado por 32%, 50% e 76% dos indivíduos<sup>4</sup>. 4. Kimmel G, Chima M, Kim HJ, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. J Am Acad Dermatol. 2019 5. Armstrong A, Fried R, Koo J, Gottlieb A, Jackson A. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. J Drugs Dermatol. 2023 6. Yeung J, Vender R, Turchin I, et al. Brodalumab success in patients with moderate-to-severe psoriasis who failed previous interleukin-17A inhibitors. J Am Acad Dermatol. 2021” - **Instituição de saúde**

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

### ❖ A favor da Incorporação:

9. “...Sendo assim, os tratamento anti TNF que foram citados como mais barato, como o certolizumabe, tem uma sobrevida de 34% em um ano segundo o estudo de Giannis Chatzimichail et al (2020) [<https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1854428>]. **Ou seja, menos da metade dos pacientes continuaram com essa terapia ao final de 12 meses. As drogas voltadas ao bloqueio das interleucinas tem maior sobrevida de droga do que os anti TNF. Sendo assim, brodalumabe seria uma ótima opção porque tem uma sobrevida em um ano de 80-90% e é a droga mais barata dentre as anti interleucinas. 2º ponto: Brodalumabe é uma classe de medicamento diferente de TODAS as outras disponíveis. Ou seja, o paciente falhado a outras terapias biológicas tem chance de resgatar a resposta com brodalumabe. De fato, tem uma metanálise de Hampton P et al (2021) [doi: 10.2147/PTT.S326121] que comparou a eficácia de brodalumabe versus guselcumabe em pacientes com resposta inadequada a ustekinumabe foi comprovado que brodalumabe seria a opção mais eficaz pra esse paciente. Outro ponto, mesmo em pacientes falhados as duas anti IL-17A, como o ixequizumabe e secuquinumabe, brodalumabe ofereceu para 42,5% dos indivíduos em apenas 16 semanas uma pele 100% livre de lesões [10.1016/j.jaad.2020.11.013]. Além disso, no próprio consenso de psoríase de 2020 foi recomendado que frente a uma falha primária, o ideal seria trocar pra outra classe de medicamento! ...” - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada**



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

### ❖ A favor da Incorporação:

10. “... Os estudos pivotais da droga, **AMAGINE-2 e -3**, estabeleceram a superioridade na eficácia de brodalumabe em comparação ao **ustequinumabe** (anti-IL-12/23), um dos medicamentos disponíveis atualmente na saúde suplementar.<sup>9</sup> • O brodalumabe também apresentou dados favoráveis de segurança a curto e longo prazo, consistente com os demais imunobiológicos disponíveis atualmente para o tratamento da psoríase<sup>10</sup> • Revisões sistemáticas abrangentes com comparações entre imunobiológicos indicam que brodalumabe integra o grupo de agentes terapêuticos de elite para o controle da psoríase, obtendo muitas vezes resultados superiores no manejo da doença .<sup>11-15</sup> • Brodalumabe já é utilizado em pacientes com psoríase em placas moderada a grave há mais de 5 anos fora do Brasil e os dados de estudos de vida real corroboram os desfechos encontrados nos ensaios clínicos pivotais do produto. Por exemplo, um estudo da República Tcheca envolvendo 949 pacientes com psoríase e usuários de medicamentos biológicos encontrou que aos 24 meses o PASI 90 foi atingido por 88% dos pacientes usuários de brodalumabe e o PASI 100 foi obtido por 66% dos pacientes, assim como um perfil de segurança favorável.<sup>16</sup> • Além disso, **avaliações de diversas agências internacionais de ATS, como por exemplo, NICE do Reino Unido, CADTH do Canadá e IQWiG da Alemanha, também recomendam o uso de brodalumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes com falha ou contraindicação a terapia sistêmica.**<sup>17-19</sup> Referências: (...)” - Prestador de serviços



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

### ❖ Contra a Incorporação:

1. *“Não há vantagem na incorporação do medicamento Brodalumabe para psoríase, **haja vista a saúde suplementar não adotar um protocolo terapêutico como o SUS, não existir superioridade comprovada do medicamento perante os outros imunobiológicos já incorporados, existir incerteza nas evidências e haver impacto incremental positivo um horizonte de 5 anos.**” - Entidade representativa de operadoras*
2. *“Há incertezas quanto aos benefícios adicionais de Brodalumabe em comparação aos imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar.” – Profissional de saúde*

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

### ❖ Contra a Incorporação:

3. “Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do tratamento para psoríase. A psoríase em placas, variante mais comum da doença, está associada ao aumento na produção de várias citocinas pró-inflamatórias, sendo o eixo fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 23 (IL-23) e interleucina 17 (IL-17) o pilar imunológico central da patologia. (...) O brodalumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 humano voltado ao bloqueio da subunidade A dos receptores da família IL-17. Ele se liga seletivamente com alta afinidade a IL-17RA e bloqueia a atividade com citocinas IL-17A, IL-17C, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-17E (IL-25). IL-17A, IL-17C e IL-17F estão elevados nas placas psoriáticas. A medicação é indicada para o tratamento de psoríase moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional. **Avaliando as evidências disponíveis, há limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe versus outros produtos biológicos já disponíveis para uso na saúde suplementar, notadamente em relação aos que possuem o mesmo mecanismo de ação** - inibidores da IL-17A (Ixequizumabe e Secuquinumabe) e da IL-23 (Risanquizumabe). Observamos também a falta de evidências para apoiar a eficácia relativa contínua do brodalumabe. (...) Por isso e por **não se tratar de uma necessidade não atendida**, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” – Operadora

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

### ❖ Contra a Incorporação:

4. *“Conforme analisado, o imunobiológico demanda incertezas de uso em quesitos de eficácia e segurança no uso, ocasionando grande impacto orçamentário sem pontos decisórios bem definidos em pesquisas de robustez. Há **limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa ao Brodalumabe versus outros produtos biológicos e há falta de evidências para apoiar a eficácia relativa contínua do Brodalumabe.** Conforme relatório desenvolvido pela ABRAMGE **“não há superioridade de eficácia do Brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo”**, considerando que a saúde suplementar não adota um protocolo terapêutico como o SUS, não há superioridade comprovada do perante os outros imunobiológicos já incorporados.” - Operadora*

## ANÁLISE



- ❑ As principais justificativas apresentadas a favor da incorporação foram relacionadas à **eficácia e à especificidade da tecnologia em comparação com outros tratamentos disponíveis.**
- ❑ Houve destaques para: melhoria na qualidade de vida dos pacientes, mecanismo de ação único da terapia, recomendações da literatura internacional, respostas mais satisfatórias observadas e individualização do tratamento.
- ❑ Em relação aos estudos mencionados nas contribuições e que foram incorporados na análise do RAC, destacam-se os ensaios clínicos AMAGINE 2 e 3.
  - Os estudos AMAGINE 2 e 3 compararam a eficácia e segurança do brodalumabe versus placebo ou ustekinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave.



❑ **AMAGINE-2:** Os resultados apresentados no Clinical Trials incluem dados sobre PASI 100, PASI 75 e eventos adversos ao longo de 12 semanas (fase de indução):

AMAGINE-2	PASI 100 (%)	PASI 75 (%)	EA Graves 12 sem (fase indução)	Outros EA
Brodalumabe 210mg	<b>44,40</b>	<b>86,30</b>	0,98	57,84
Brodalumabe 140mg	25,70	66,60	2,13	<b>59,84</b>
Placebo	0,60	8,10	1,33	59,00
Ustequinumabe	21,70	70,00	<b>2,59</b>	53,40

- ❑ Um maior número de pacientes que utilizaram Brodalumabe 210mg alcançaram o PASI 75 e PASI 100;
- ❑ Eventos adversos (EA) graves foram mais comuns no grupo tratado com Ustequinumabe e menos no tratado com Brodalumabe 210mg;
- ❑ Outros eventos adversos (EA) foram mais frequentes no grupo que recebeu Brodalumabe 140mg e menos frequente no tratado com Ustequinumabe.





❑ **AMAGINE-3:** Os resultados apresentados no *Clinical Trials* incluem dados sobre PASI 75 e eventos adversos durante 12 semanas (fase de indução):

AMAGINE-3	PASI 75 (%)	EA Graves 12 sem (fase indução)	Outros EA
Brodalumabe 210mg	<b>85,10</b>	1,44	<b>56,57</b>
Brodalumabe 140mg	69,20	<b>1,59</b>	52,31
Placebo	6,00	0,95	48,25
Ustequinumabe	69,30	0,64	53,67

- ❑ Um maior número de pacientes que usaram Brodalumabe 210mg alcançaram o desfecho PASI 75;
- ❑ Eventos adversos (EA) graves foram mais comuns no grupo tratado com Brodalumabe 140mg;
- ❑ O grupo tratado com Brodalumabe 210mg apresentou maior porcentagem de outros eventos adversos (EA).



- ❑ Reich, K. (COBRA, 2024): o Proponente afirma que o ensaio clínico foi afetado pela **pandemia do COVID-19**, impactando no recrutamento e na amostragem, em consequência, ocasionando em uma falta de poder estatístico. De toda sorte, ainda sustentou que:
  - Brodalumabe **demonstrou alta eficácia e rápido início de ação já na semana 4**, onde a proporção de respondedores PASI 100 (resolução completa das lesões) foi de 23,3% (95% IC, 12,0; 34,6) em pacientes utilizando essa medicação e 1,9% nos pacientes que utilizaram guselcumabe (95% IC, -1,8; 5,6) ( $p=0,009^*$ ).
  - **Na semana 28, foi visto ainda um incremento na resposta com Brodalumabe**, em que 61,4% (95% IC, 48,3; 74,5) dos pacientes atingiram PASI 100 e com Guselcumabe o valor foi de 36,8% (95% IC, 23,9; 49,8) ( $p=0,012^*$ )”.
- ❑ Para os Pareceristas, **os achados merecem cautela porque, pelos mesmos motivos estatísticos, não se pode inferir que o Brodalumabe apresentou superioridade ao Guselcumabe**, considerando a referência em pauta.

## ANÁLISE



### ❖ Quanto aos estudos não explorados no RAC:

- 29 (vinte e nove) estudos não foram analisados tendo em vista não atenderem ao PICO da proposta:
  - delineamento do estudo (15);
  - tipo de publicação (6);
  - comparadores (6);
  - desfechos (2).
- As referências citadas nas contribuições que atendem à pergunta PICO não foram recuperadas na estratégia de busca e também não estavam presentes no dossiê apresentado pelo proponente.



- ❑ **Warren, R. B., et al. (2020): Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia as taxas de resposta do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) e do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) nas primeiras 12 semanas de tratamento para comparar a resposta rápida de 11 terapias biológicas para psoríase moderada a grave.**
  - **Brodalumabe e Ixequizumabe mostraram os efeitos de tratamento mais rápidos no PASI 75 nas semanas 2, 4 e 8 e no PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12;**
  - **Brodalumabe, Ixequizumabe e Secuquinumabe produziram ganhos maiores de DLQI (0,1) na semana 12 em comparação com todos os outros produtos biológicos estudados;**
  - **O alcance do PASI 90 e 100 foi menor para as tecnologias em comparação ao alcance do PASI 75;**
  - **Brodalumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa nas semanas 12 para os desfechos PASI 100 e PASI 90.**

- ❑ **Reich, K., et al. (2021):** Análise post-hoc do ECR AMAGINE-2/3 que investiga e descreve os pacientes que alcançaram o PASI 100 e o benefício cumulativo do tratamento ao longo do tempo em pacientes com psoríase **moderada a grave** recebendo Brodalumabe ou Ustequinumabe por tratamento prévio (realizaram uma análise de subgrupo por pacientes virgens de tratamento sistêmico e biológico; tratamento sistêmico-tratados, mas sem tratamento prévio com produtos biológicos; tratados com produtos biológicos sem falha e tratados com produtos biológicos com falha). Este estudo foi incluído na análise do PROPONENTE.
  - Brodalumabe foi superior para o alcance do desfecho PASI 100 em todos os subgrupos;
  - Brodalumabe foi associado à obtenção mais precoce de depuração completa e a taxas consistentemente mais altas de depuração completa em comparação ao Ustequinumabe, com significância estatística.

- ❑ **Sbidian, E., et al (2023):** Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia os tratamentos farmacológicos sistêmicos para psoríase crônica em placas. Todos os imunobiológicos do Rol foram analisados.
- Para atingir o **PASI 90, os medicamentos mais eficazes comparados ao placebo** foram (ordem de classificação SUCRA, todas as evidências de alta qualidade): Infliximabe (taxa de risco (RR) 49,16, IC 95% 20,49 a 117,95), Bimequizumabe (RR 27,86, 95% IC 23,56 a 32,94), Ixequizumabe (RR 27,35, IC 95% 23,15 a 32,29), Risanquizumabe (RR 26,16, IC 95% 22,03 a 31,07);
  - A eficácia clínica destes medicamentos foi semelhante quando comparados entre si;
  - **Bimequizumabe, Ixequizumabe e Risanquizumabe tiveram probabilidade significativamente maior de atingir o PASI 90 do que Brodalumabe e Guselcumabe;**
  - Infliximabe, medicamentos anti-IL17 (Bimequizumabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe), medicamento anti-RA-IL-17 (Brodalumabe) e medicamentos anti-IL23, exceto Tildraquizumabe, tiveram probabilidade significativamente maior de atingir PASI 90 do que Ustequinumabe, três agentes anti-TNF alfa e Deucravacitinibe;
  - **O Brodalumabe ficou abaixo no alcance do desfecho PASI 90 quando comparado Infliximabe, Bimequizumabe, Ixequizumabe e Risanquizumabe.**

### ❖ Sobre as questões clínicas:

- O conjunto de evidências apresentado é heterogêneo, com estudos de diferentes delineamentos e objetivos.
- Alguns estudos analisam o perfil de segurança, eficácia e efetividade do Brodalumabe, tanto em cenários do mundo real, quanto em ensaios clínicos.
- Com base nas referências analisadas, os desfechos de melhoria nos escores PASI (75, 90 e 100) apresentam resultados divergentes em relação à superioridade do Brodalumabe em comparação a outros imunobiológicos.
- **O Brodalumabe demonstrou resultados favoráveis em diversos desfechos de eficácia, apresentando respostas rápidas e taxas de melhoria clínica expressivas.** Por exemplo, no estudo de Warren et al. (2020), uma meta-análise em rede mostrou que o Brodalumabe e o Ixequizumabe se destacaram como os tratamentos com os efeitos mais rápidos nos escores PASI 75, PASI 90 e PASI 100 nas primeiras 12 semanas.
- No entanto, ao se comparar diretamente os resultados do Brodalumabe e do Ixequizumabe, observa-se que **o Ixequizumabe apresentou superioridade estatística em algumas análises, como na sem. 12 para o desfecho PASI 75.**

### ❖ Sobre as questões clínicas:

- Além disso, a meta-análise de Sbidian et al. (2023) indicou que o Brodalumabe ficou abaixo de outros agentes biológicos, como Infliximabe, Bimequizumabe, Ixequizumabe e Risanquizumabe, no alcance do desfecho PASI 90.
- Outras referências apontam limitações relacionadas à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe em comparação a outros imunobiológicos já disponíveis, não demonstrando superioridade comprovada deste medicamento.
- Alguns estudos não apresentaram grupo comparador ou realizaram apenas comparações indiretas, gerando incertezas quanto à real eficácia do Brodalumabe em relação aos demais tratamentos.
- Portanto, não há evidências robustas da superioridade do Brodalumabe em relação a outros imunobiológicos, especialmente considerando-se os desfechos como PASI 90 e PASI 100.

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

### A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

1. *“Medicamento em uso internacional de longa data com benefícios comprovados e **financeiramente mais econômico dentre as outras medicações da mesma classe.**”* - Sociedade médica
2. *“Na análise de impacto orçamentário apresentar para Brodalumabe, além da alta eficácia e segurança constatadas pelos estudos clínicos, **mostrou-se ser o tratamento com anti-interleucinas mais barato dentre todas as medicações da mesma classe** (anti-IL23 e anti-IL17). Dessa forma, a justificativa da ANS para a não incorporação com base no preço não faz sentido, já que **a incorporação de brodalumabe pouparia o uso de drogas mais caras para o sistema**, como ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e risanquizumabe...”* - Profissional da saúde



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

### A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

3. “...Observando-se que **possui custo anual inferior ao de outras drogas incorporadas, como etanercept, infliximabe e adalimumabe, a variável custo bruto, per se, já é um indicador de farmacoeconomia que deve ser levado em conta. Quando cruzado por potencial de alcance de maiores taxas de PASI 90 e PASI 100 no curto e longo prazo (1) frente à maioria das outras drogas, a custo-efetividade em prol do paciente e do sistema de saúde suplementar é claríssima...**” - Conselho profissional
4. *Toda evolução medicamentosa deve ser incluída para opção médica, isso não quer dizer que todos os pacientes vão usar este medicamento, mas apenas o que se adaptam e precisam deste tipo de medicação, concordo que se não for este será outros medicamentos já disponíveis, **não há um aumento significativo de custos apenas a substituição à outros que não são tão eficazes.*** - Paciente

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

### CONTRA A INCORPORAÇÃO

1. *“A **análise econômica submetida pelo proponente é inadequada**. A análise de custo-efetividade elaborada não apresentou os pressupostos utilizados na modelagem (...). Não foram considerados pelo proponente, também, o perfil de segurança das tecnologias e o QALY desses tratamentos (...). Tratando-se de uma doença crônica, o horizonte temporal a ser utilizado na análise deveria ser o life time. A razão de custo-efetividade incremental de brodalumabe não foi apresentada adequadamente. Os resultados foram o “custo por respondedor” de cada tratamento, sendo apresentados a partir da subtração simples entre o “custo por respondedor” de brodalumabe e a mediana dos demais biológicos comparadores. O resultado deveria ser apresentado por comparador. A **análise de impacto orçamentário do proponente também apresenta limitações**, principalmente em relação às premissas utilizadas como cálculo subestimado da população e custo dos comparadores que estava superestimado. O impacto incremental em cinco anos apresentado pelo proponente variou entre -R\$ 2,3 bilhões a -R\$2,5 bilhões, sendo uma economia superestimada. Um novo cálculo foi realizado pelo parecerista que elaborou o RAC da tecnologia com um resultado positivo no impacto incremental em cinco anos variando entre R\$ 34 milhões a R\$ 249 milhões. (...)” - Entidade representativa de operadoras*



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

### CONTRA A INCORPORAÇÃO

2. *“Conforme relatório desenvolvido pela ABRAMGE “**não há superioridade de eficácia do Brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo**”, considerando que a saúde suplementar não adota um protocolo terapêutico como o SUS, não há superioridade comprovada do perante os outros imunobiológicos já incorporados.” – Operadora*

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

### ANÁLISE

As principais contribuições favoráveis à incorporação destacadas neste tópico referem-se a relatos pessoais e profissionais sobre o tratamento da doença, de forma a aumentar as alternativas terapêuticas disponíveis no rol sem aumentar significativamente os custos, citando que seria o tratamento com anti-interleucinas mais barato dentre todas as medicações da mesma classe, com potencial de alcance de maiores taxas de PASI 90 e PASI 100 no curto e longo prazo.

Os argumentos que foram contra a inclusão da tecnologia no rol da ANS se baseiam no fato de que a avaliação econômica apresentada pelo proponente se mostrou inadequada, pois não utilizou modelagem nem dados de QALY, além de não apresentar benefícios farmacoeconômicos e de custo-minimização.

Cabe destacar que, na análise econômica enviada pelo proponente, que apresenta o custo por respondedor, o brodalumabe não é o imunobiológico com menor custo. Para o PASI-75, PASI-90 e PASI-100, o brodalumabe é o terceiro medicamento com menor custo resposta, sendo que para o PASI-100 o risanquizumabe (anti-interleucina-23) ocupa a segunda posição.

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

- O proponente questiona a crítica da ANS ao modelo de custo-efetividade apresentado - “custo por respondedor”, alegando que na incorporação de outros imunobiológicos para psoríase este tipo de análise foi aceita. Importante ressaltar que na avaliação crítica dos demais imunobiológicos para psoríase, o mesmo tipo de crítica foi realizada, o que não necessariamente é um impeditivo para eventual incorporação.
- A escolha do modelo de impacto orçamentário pela ANS leva em consideração o custo anual do tratamento e a população elegível. Conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação de Impacto Orçamentário, “a AIO deve ser vista como um complemento à avaliação de custo-efetividade, e não como uma alternativa ou um estudo com papel de substituição àquela”. Portanto, neste caso, não foram consideradas a efetividade e segurança na AIO, visto que estas devem ser avaliadas na análise de custo-efetividade (ACE).

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

- No que diz respeito aos **biossimilares**, o parecerista utilizou os mesmos parâmetros que o proponente para estabelecer a mensuração do preço das tecnologias conforme descrito na página 10 do documento de Estudo de Análise de Impacto Orçamentário: *“Nas medicações onde existem produtos biossimilares como etanercepte, adalimumabe e infliximabe, foi utilizado como referência o produto com menor preço por unidade.”*
- Entretanto, após pesquisa junto à ANVISA, verificou-se o entendimento de há ainda necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para a possibilitar a intercambialidade dos medicamentos de referência por biossimilares no Brasil.
- Assim, foi elaborado um novo estudo de análise de impacto orçamentário, com as mesmas premissas definidas na AIO elaborada pelo parecerista, considerando os valores dos medicamentos de referência Infliximabe - Remicade®, Adalimumabe - Humira® e Etanercepte - Enbrel®.
- Nesse caso, os resultados foram de economia, como segue: no cenário de *market share* igualitário o impacto de foi de -R\$ 346.294.120,91 em cinco anos (média anual de -R\$ 69.258.824,18) e no *market share* sugerido pelo proponente o impacto foi de -R\$ 280.497.011,61 (média anual de -R\$ 56.099.402,32).

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

- Em relação ao **agrupamento das tecnologias** para cálculo do AIO, esclarece-se que foram realizadas duas análises de *market share*: na primeira, as tecnologias dividiram a mesma cota de mercado (10% cada) e, na segunda, considerou-se o *market share* sugerido pelo proponente. No primeiro caso, como assumiu-se que todos os medicamentos têm a mesma cota de mercado, não faz diferença no resultado da AIO quais medicamentos estão agrupados. O agrupamento é somente um artifício para adaptar o cálculo na planilha padrão da ANS.
- No segundo caso, apesar da planilha, por equívoco, conter a informação que foi feita média simples dos custos anuais dos tratamentos com cada tecnologia, ressalta-se que foi realizada uma MÉDIA PONDERADA dos custos (cálculo apresentado na aba “Planilha auxiliar custos”, colunas L-N), considerando o *market share* como critério para estabelecer o peso.

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

- **O proponente enviou dois novos cenários de AIO**, utilizando a planilha padrão da ANS, mantendo todos os demais parâmetros utilizados anteriormente (população elegível e custos), porém agrupando somente os medicamentos anti-TNF.
- No primeiro exercício é apresentado um recálculo com impacto médio anual negativo de -R\$ 139.258.025,09. No entanto, a planilha de recálculo encaminhada possui valores equivocados no cálculo do custo do Ustekinumabe e nos custos associados do Infliximabe. Também não foi atribuído o peso uniforme no *market share* conforme proposto inicialmente. Assim, após a realizarem os ajustes pertinentes, os pareceristas verificaram que o resultado implicaria em um custo incremental médio anual de R\$ 49.828.067,52.



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

- No segundo exercício é apresentado um recálculo com impacto médio anual de -R\$ 69.467.664,89. No entanto, a planilha de recálculo encaminhada possui os mesmos equívocos em relação ao Ustequinumabe e ao Infliximabe. Ainda, o custo anual do grupo dos medicamentos anti-TNF foi calculado por média simples, mas no caso do cenário de *market share* não igualitário, tal custo poderia ser ponderado pelos pesos de cada cota de mercado. Após a realizarem os ajustes pertinentes, os pareceristas verificaram que o resultado seria de um custo médio anual de - R\$ 624.774,80; uma economia menor da calculada pelo proponente.
- Neste segundo cenário foram consideradas novas premissas de *market share* fornecidas pela Close up International, com base em um estudo de participação dos medicamentos imunobiológicos. Já no estudo de AIO apresentado na submissão, também haviam sido utilizadas estimativas de *market share* calculadas a partir de dados da auditoria Close-up RM Ed. MAT Jun/2023 que apontava para um custo incremental médio anual de R\$ 6.883.337,95 (no recálculo então realizado pelos pareceristas).
- A variabilidade nos resultados demonstra incertezas com relação ao *market share* que, dependendo das premissas utilizadas, poderia apresentar um impacto incremental positivo ou negativo.

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

- Por fim, destaca-se que o papel do relatório de avaliação crítica é fornecer, no limite das possibilidades, uma revisão não-enviesada dos aspectos técnicos da submissão composta por dossiê de evidências clínicas, dossiê econômico e análise de impacto orçamentário. O RAC não se propõe a fazer recomendações a favor ou contra a incorporação de qualquer tecnologia, mas sim a fornecer subsídios adicionais sob perspectiva diversa da perspectiva do proponente para que a ANS, apoiada pelos representantes das organizações componentes do COSAÚDE, possa decidir pela inclusão ou não de uma determinada tecnologia, integrando as informações submetidas pelo proponente, as informações adicionais do RAC, a perspectiva única que cada organização leva para a plenária e, posteriormente, as contribuições recebidas do processo de consulta pública.



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

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



Consultas Públicas encerradas:

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



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](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

**31ª Reunião Técnica da COSAÚDE**
**16/07/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRE LUIZ SHINJI HAYATA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIEL HENRIQUE OLIVEIRA FONSECA	LEO PHARMA
18	EMILIA INOUE SATO	REPRESENTANTE DA SBR / AMB
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
21	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
22	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
23	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA TANAKA	ANS
25	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
26	GEORGINA CONCEIÇÃO TEIXEIRA DE SOUZA	ABRACE - ASSOCIAÇÃO BAIANA DE PESSOAS REUMÁTICAS
27	GRAZIELA BERNARDINO	GSK
28	GUILHERME MUZY	CRÔNICOS DO DIA A DIA
29	GUSTAVO BRAGA HALLAIS FRANÇA	CNS - REPRESENTANTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
30	HELGA REGINA BRESCIANI	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
31	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
32	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
33	JEANE MACHADO	ANS
34	JULIA SIMÕES CORRÊA GALENDI	NATS UB
35	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA - ABRATA
36	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
37	LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
38	MARCOS	JNJ
39	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
40	MARIANA RODRIGUES GAZZOTTI	GSK
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
43	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
44	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
45	NELSON A MUSSOLINI	CNS
46	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX
47	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
48	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
49	RODOLFO STAICO	DANTE PAZZANESE
50	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE

53	THIAGO GODOY DE OLIVEIRA	MAPESOLUTIONS
54	THIAGO LUIZ BONFANTI WOLLINGER	MAPESOLUTIONS
55	THIAGO PINHEIRO CORRÊA	MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL
56	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
57	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	CNS

**RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR**

<b>Nº da UAT:</b>	127
<b>Classificação:</b>	Ordinária
<b>Unidade cadastral:</b>	TECIND
<b>Tecnologia em saúde:</b>	Ibrutinibe em combinação com venetoclax
<b>Indicação de uso:</b>	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha
<b>Tipo de tecnologia em saúde:</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR:</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Procedimento/evento em saúde no Rol:</b>	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
<b>Nº da DUT:</b>	64
<b>Nº do Protocolo</b>	2024.2.000180
<b>Recomendação Preliminar da ANS</b>	Favorável
<b>Motivação para a recomendação preliminar</b>	<p>A evidência atualmente disponível para a combinação Ibrutinibe associada ao Venetoclax (I+V) em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica em primeira linha de tratamento é baseada em dois ECR (GLOW e ERADIC). Na comparação com obinutuzumabe associado à clorambucila, I + V reduz o risco de morte em 53% (evidência de baixa certeza), reduz em 79% o risco de progressão da doença (evidência de muito baixa certeza), e é incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza). No entanto, subsistem dúvidas quanto aos benefícios do uso de I + V para a população com deleção 17p, tendo em vista as limitações atuais do estudo GLOW, sendo esperado que a participação social ampliada possa colher subsídios que contribuam para o esclarecimento desses benefícios. A estimativa de impacto orçamentário para uma população-alvo média anual de 524 pacientes é de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano. A economia gerada deriva do fato de o regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e depende da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.</p>

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA Nº 129: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES

1. TECNOLOGIA E RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	
<b>Nº UAT</b>	127
<b>Proponente</b>	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
<b>Tipo de PAR</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
<b>Tecnologia em saúde</b>	Ibrutinibe em combinação com venetoclax
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha
<b>Recomendação Preliminar</b>	Favorável

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT- Unidade de Análise Técnica

## 2. VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

### 2.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	482	97,77
Discordo da incorporação	1	0,20
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	10	2,03
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>100</b>

### 2.2. Quantidade ajustada de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	483	98
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,20
Discordo da incorporação	9	1,82
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>100</b>

Observações quanto ao ajuste da quantidade de contribuições:

Após a análise qualitativa: (i) uma contribuição discordante foi reclassificada como concordante, pois apresentou argumentos claramente a favor da incorporação da tecnologia.



### 2.3. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Conselho Profissional	50	10,14%
Consultoria	5	1,01%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	15	3,04%
Empresa/Indústria	12	2,43%
Entidade representativa de operadoras	5	1,01%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	74	15,01%
Grupos/associação/organização de pacientes	4	0,81%
Instituição acadêmica	2	0,41%
Instituição de saúde	5	1,01%
Interessado no tema	64	12,98%
Operadora	4	0,81%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,41%
Outro	49	9,94%
Paciente	31	6,29%
Prestador	2	0,41%
Profissional de saúde	165	33,47%
Sociedade médica	4	0,81%
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>100</b>

## 3. RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

### Concordantes

- Aumento da sobrevida global.
- Tratamento finito.
- Redução de custo.
- Terapia oral facilitando adesão ao tratamento.

### Discordantes

- Incertezas no efeito da associação ibrutinibe + venetoclax principalmente para sobrevida livre de progressão e eventos adversos.
- Incertezas no *market share*.
- As incertezas das análises de efetividade afetaram as análises econômicas.
- As intervenções consideradas como comparadores afetaram as análises de impacto orçamentário.

## 4. ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

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

A favor da incorporação:

1. *“Contribuição para Consulta Pública Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA – Ibrutinibe em combinação com venetoclax, para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha CONTEXTO Por meio da nota técnica 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) publicou recomendação preliminar favorável à incorporação de Ibrutinibe em combinação com venetoclax (I V), para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha. Em 16 de maio de 2024, foi aberta a Consulta Pública nº 129 com o objetivo de receber contribuições para a recomendação preliminar relacionada a proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. A Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA comunica por meio deste que concorda com a recomendação preliminar da ANS sobre ibrutinibe em combinação com venetoclax e ressalta alguns pontos para discussão, a seguir, as motivações e justificativas: - Necessidade médica não atendida: não há disponíveis no rol da ANS regimes terapêuticos 100% orais com duração fixa e que estejam associados a ganhos significativos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), além de serem seguros e bem tolerados; - Evidências científicas: O conjunto de evidências apresentados por meio dos estudos GLOW e CAPTIVATE comprova que I V é uma terapia eficaz e segura como 1ª linha de tratamento para pacientes como LLC, demonstrando benefícios claros em todos os perfis de paciente. Incluindo para pacientes com del17p e/ou mutação TP53, conforme demonstrado no estudo CAPTIVATE; - **Análise da certeza da evidência: Entendemos e reavaliamos a certeza da evidência por meio da abordagem GRADE e enquadramos como “alta” para os desfechos de SLP e Eventos Adversos (EA) graves e “moderada” para SG, EA quaisquer e taxa de resposta completa, conforme os argumentos apresentados pelo parecerista;** - Avaliação econômica: assim como na análise de impacto orçamentário conduzida pela Janssen, na da ANS a inclusão de I V ao rol apresentou economia para o sistema em cinco anos.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
2. *“3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA 3.1 Estudo CAPTIVATE 3.1.1 Critérios para inclusão na revisão sistemática **A ANS questionou a inclusão do estudo CAPTIVATE na revisão sistemática, alegando que o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica.** No entanto, a Janssen gostaria de trazer a seguir alguns pontos importantes sobre esta questão. O estudo CAPTIVATE (18,19) é um ensaio clínico que avaliou a eficácia e a segurança do uso combinado de I V como tratamento de primeira linha para pacientes LLC ou LLPC. No protocolo do estudo (18,19), é possível identificar que os pacientes foram elegíveis se tivessem entre 18 e 70 anos de idade sendo excluídos os participantes que foram submetidos a tratamento prévio, a saber: quimioterapia, terapia direcionada, terapia imunomoduladora, radioterapia e/ou anticorpo monoclonal, usada para tratamento de LLC ou SLL. O estudo CAPTIVATE avaliou duas coortes distintas: uma coorte guiada por doença residual mínima (DRM) e uma coorte separada de duração fixa (DF). Na primeira, o objetivo foi avaliar se, após a terapia inicial com I V, a presença de DRM necessitaria continuidade de tratamento, motivo pelo qual foi realizada uma randomização duplo-cego. Assim, ao final do tratamento, os pacientes que atingiram DRM indetectável foram novamente randomizados para interromper o tratamento no braço placebo ou continuar com ibrutinibe. Já a segunda coorte, de duração fixa, 159 pacientes com LLC, sem nenhum tratamento prévio, foram submetidos ao esquema de I V (20). Sendo assim, entendemos que esta coorte do estudo CAPTIVATE contempla pacientes sem tratamento prévio, além de uma subpopulação jovem e com doença de altíssimo risco, como pacientes com del(17p) e/ou TP53. Assim, este estudo incluiu uma coorte significativa de pacientes não tratados anteriormente, fornecendo dados valiosos sobre a eficácia da combinação de I V. Além disso, embora a coorte de duração fixa não possua um grupo comparador direto, os resultados demonstram benefícios*

clínicos substanciais que justificam sua consideração. A inclusão deste estudo é essencial para uma avaliação abrangente e precisa das opções terapêuticas disponíveis para pacientes com LLC/LLPC, especialmente aqueles com mutação del17p, garantindo que as decisões clínicas sejam informadas pelas melhores evidências disponíveis.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

3. "3.2 GRADE Em relação a avaliação da qualidade do estudo de fase III GLOW (24,25) o parecerista reduziu em dois níveis o grau de certeza da evidência para os desfechos de SLP, eventos adversos (EAs) graves e TRG, e em um nível para SG e EAs quaisquer avaliados. **Embora o tamanho da amostra não atinja o tamanho ótimo, a consistência dos resultados entre diferentes estudos e coortes pode fornecer suporte adicional à robustez das estimativas de efeito (18,19,24–26). Outro fator a ser considerado é a grandeza da magnitude do efeito observada, o que pode compensar em parte a imprecisão devido ao tamanho da amostra.** Estudos com grandes efeitos podem precisar de tamanhos amostrais menores para atingir significância estatística, sobretudo quando ocorre a redução de 78,6% no risco de progressão ou morte (HR: 0,214 [IC 95% 0,138–0,334]; *p* - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
4. "**Estudo FLAIR** demonstrou boa performance da combinação com altas taxas de doença residual mínima negativa e boa tolerância ao tratamento. Vantagem de ser finita" - Profissional de saúde

Contra a incorporação:

1. "Discordo da incorporação do esquema proposto (ibrutinibe venetoclax) pois não se trata de uma necessidade não atendida para LLC /LLPC. **Não existe evidência de não inferioridade com uma das opções de terapia alvo usadas como comparador (acalabrutinibe em monoterapia), e nem dados de segurança em longo prazo. Existem incertezas quanto ao benefício e quanto ao impacto orçamentário.**" - Entidade representativa de operadoras
2. "Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação do medicamento para LLC. A LLC/LLPC é um câncer hematológico raro com curso clínico heterogêneo. Alguns pacientes permanecem com uma doença estável após o diagnóstico por um longo período não necessitando de terapia, enquanto outros progridem rapidamente para uma doença mais agressiva com desfecho fatal dentro de dois a três anos após o diagnóstico. Atualmente, pacientes do setor de saúde suplementar possuem acesso a quimioimunoterapias e regimes com terapias-alvo para tratamento. Ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). Ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. O Ibrutinibe é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), e pode ser usado em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, dentre eles Venetoclax. Ele é um potente, seletivo e oralmente biodisponível inibidor de pequena molécula da célula de linfoma B (BCL-2), uma proteína antiapoptótica. A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. **Avaliando as evidências disponíveis, a evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida ainda imaturos, além disso o tamanho da amostra estudada foi pequeno, o que demonstra incerteza no benefício. A sobrevida global publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, não há dados de segurança em longo prazo do novo esquema, e os eventos adversos de maior proporção no grupo ibrutinibe venetoclax envolveram eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de neoplasias malignas. A única comparação disponível da medicação com outros inibidores da tirosina quinase de bruton consta em MAIC publicada em resumo de**

**congresso, sem disponibilidade do estudo completo, impossibilitando sua avaliação.** Em relação a análise econômica, as incertezas da evidência clínica refletem na análise econômica, visto que os dados de sobrevida na análise de custo-utilidade são oriundos do estudo GLOW. Além disso, o resultado da análise de impacto orçamentário apresenta um impacto incremental acumulado subestimado, visto o market share considerado pelo proponente e pela exclusão de comparadores que podem estar sendo utilizados na prática clínica. Por fim, agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial com a empresa detentora do registro, situação que não existe no Brasil. Por isso, e por não se tratar de uma necessidade não atendida para LLC/LLPC, discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos.” – Operadora

3. " [1/4] **Discordamos da incorporação do ibrutinibe venetoclax em regime de duração fixa para o tratamento dos pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento.** Quanto às evidências científicas, estão dispostas em dois ensaios clínicos, estudos GLOW e CAPTIVATE. **Apesar da PICO estabelecida pelo proponente não contemplar o tipo de estudo de braço único, foi incluída a publicação de Tam et al. (2022), na qual apresenta os resultados do estudo CAPTIVATE, de fase II, com uma coorte única de pacientes que receberam ibrutinibe venetoclax.** Já o estudo GLOW, com grupo comparador obinutuzumabe clorambucila, apresentou resultados imaturos de sobrevida global (SG) [HR=0,487; IC 95%: 0,262-0,907; p=0,021] e sobrevida livre de progressão (SLP) [HR=0,214; IC 95%: 0,138-0,334; p" - Entidade representativa de operadoras
4. "CONTINUAÇÃO [2/4] **Para além das preocupações já mencionadas, os dados de segurança após a utilização da associação ibrutinibe venetoclax, apresentados nos estudos GLOW e CAPTIVATE, demonstraram toxicidades hematológicas importantes.** Além disso, apesar das altas taxas de hipertensão pré-existente em pacientes tratados com ibrutinibe venetoclax, a incidência de hipertensão grau  $\geq 3$  foi de 7,5% e 6% nos estudos GLOW e CAPTIVATE, respectivamente. No estudo GLOW, 6,6% das mortes emergentes do tratamento, incluindo quatro mortes cardíacas súbitas, ocorreram durante o tratamento com ibrutinibe venetoclax. No CAPTIVATE, aproximadamente metade das retiradas/mortes de pacientes durante o tratamento na coorte de duração fixa ocorreram durante a introdução do ibrutinibe, incluindo uma morte súbita (0,6 %). Conforme a publicação de Bennet e colaboradores (2023)<sup>1</sup>, também há uma preocupação com o uso da terapia combinada de um inibidor da tirosina quinase Bruton (iBTK) e um inibidor de BCL-2 (iBCL2) na primeira linha de tratamento. Segundo os autores, o uso da associação poderia acarretar no desenvolvimento de mecanismos de resistência a um ou ambos os agentes. Embora a maioria dos pacientes possa alcançar remissões com iBTK-iBCL2 (ibrutinibe venetoclax), aqueles que não o fizerem terão poucas opções de tratamento eficazes disponíveis. Atualmente, existem dados limitados que descrevem a incidência de mutações de resistência após terapia combinada por tempo limitado. A exposição cumulativa é preocupante dada a falta de dados que descrevam a terapia de resgate eficaz após a recaída da combinação iBTK-iBCL2. A pesquisadora alemã Anna Fink, do Departamento de Medicina da Universidade de Colônia, em um artigo de opinião (2023)<sup>2</sup>, também questiona sobre a durabilidade da remissão alcançada com a combinação ibrutinibe venetoclax e o fato das terapias alvo, como o ibrutinibe, inicialmente terem sido desenvolvidas para o uso contínuo e em monoterapia. Afirma também que a superioridade da combinação ibrutinibe venetoclax quando comparada a clorambucila obinutuzumabe ainda é debatida, assim como o uso comparador no estudo GLOW, que seria uma opção obsoleta em diversos países para o tratamento de pacientes idosos ou com outras comorbidades. Além disso, a pesquisadora afirma que as taxas de SLP alcançadas no tratamento com ibrutinibe venetoclax não divergem substancialmente daquelas apresentadas nos ensaios clínicos da terapia contínua com ibrutinibe ou da combinação de venetoclax obinutuzumabe. **A taxa de SLP em 42 meses de acompanhamento foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) no grupo ibrutinibe venetoclax (estudo GLOW)<sup>3</sup>. No estudo RESONATE-24, 23% dos pacientes do braço**

**do ibrutinibe progrediram durante o acompanhamento de 7 anos, mas 10% progrediram após a descontinuação do medicamento. Ainda, a taxa de SLP em 24 meses foi de 88,2% (IC 95%, 83,7 a 92,6) no grupo venetoclax obinutuzumabe, no estudo CLL145. Os dados reforçam a necessidade de uma comparação, mesmo que indireta, entre os tratamentos disponíveis na saúde suplementar.** Quanto à avaliação econômica, o modelo de custo-minimização apresentado pelo proponente apontou uma economia de R\$ 665.246,96 na análise comparativa com as terapias-alvo, ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax obinutuzumabe. Porém, tal achado estaria relacionado à comparação com os custos médios do conjunto das três terapias comparadoras, o que incorre em interpretação inadequada. Haja visto que o cenário da combinação ibrutinibe venetoclax frente ao tratamento venetoclax obinutuzumabe, também em regime de duração fixa, não apresenta economia, mas sim um custo incremental de R\$ 380.402,67, em um horizonte temporal de 5 anos. Diante do exposto, salientamos que as análises devem ser interpretadas separadamente, por comparador. CONTINUA" - Entidade representativa de operadoras

5. " CONTINUAÇÃO [4/4] Como já citado anteriormente, **a taxa de SLP do grupo ibrutinibe venetoclax foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) em 42 meses (estudo GLOW) [3]. E o resumo de congresso de Ghia e colaboradores (2023) [6] descreve que 53 (23,2%) pacientes no braço de tratamento ibrutinibe venetoclax apresentaram a progressão da doença, após 2 anos ou mais de conclusão do regime de duração fixa (estudo CAPTIVATE). Adicionalmente, no estudo Wierda et al. (2021), estudo CAPTIVATE, dos 149 pacientes tratados previamente com a combinação ibrutinibe venetoclax em duração fixa, 63 pacientes (42,3%) não apresentaram confirmação da doença residual mínima indetectável (uMRD) e foram randomizados para a continuação do tratamento com ibrutinibe em monoterapia ou ibrutinibe venetoclax.** Esses dados sugerem que o resultado de economia apresentado no modelo de impacto orçamentário pode estar superestimado ou até mesmo indicando erroneamente uma economia para o sistema, visto que uma proporção de pacientes poderia necessitar da continuidade do tratamento com ibrutinibe em monoterapia por não alcançarem a resposta desejada com o regime de duração fixa. Por conseguinte, entendemos que muitos pontos ainda precisam ser elucidados para uma melhor avaliação da incorporação da tecnologia proposta, inclusive com a necessidade de se preencher lacunas com estudos de acompanhamento a longo prazo, para apoiar a incorporação do ibrutinibe venetoclax por tempo limitado, no tratamento de primeira linha da LLC. Diante do exposto, reiteramos a discordância com a recomendação preliminar de incorporação do ibrutinibe venetoclax em regime de duração fixa. Referências 1. Bennett, R., Anderson, M. A. & Seymour, J. F. Unresolved questions in selection of therapies for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 16, 72 (2023). 2. Fink, A. Long-term efficacy of ibrutinib–venetoclax for first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol* 24, 1294–1295 (2023). 3. Niemann, C. U. et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24, 1423–1433 (2023). 4. Barr, P. M. et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6, 3440–3450 (2022). 5. Fischer, K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine* 380, 2225–2236 (2019). 6. Ghia, P. et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. *Blood* 142, 633–633 (2023)."
- Entidade representativa de operadoras

**Análise:**

**A favor da incorporação:**

1. Resposta referente às contribuições 1 e 3: em relação a certeza da evidência e qualidade metodológica:

Tanto para a comparação ibrutinibe associado ao venetoclax *versus* obinutuzumabe associado ao clorambucila quanto *versus* fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, a certeza da evidência foi penalizada pelo alto risco de viés de performance. O estudo GLOW, apesar de ser um estudo aberto, no seu protocolo consta que *“For the purpose of study analyses, responses during the Treatment Phase will be determined by an IRC blinded to study treatment information and independent of investigators and personnel involved in the conduct of the study. As part of the central IRC review, imaging studies will be assessed by independent radiologists and relevant clinical data will be assessed by an independent oncologist”*, e por isso o risco de viés foi ajustado no Relatório de Análise Crítica. Contudo, mesmo após a reavaliação das limitações metodológicas do estudo, a certeza da evidência permaneceu classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos; estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas.

2. Em relação a exclusão do estudo CAPTIVATE:

Este é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral. Todos os participantes do estudo CAPTIVATE receberam, pré randomização, o tratamento oral com agente único ibrutinibe (420 mg/dia) durante 3 ciclos de 28 dias, seguidos por 12 ciclos de ibrutinibe associado a venetoclax (400 mg/dia). Foram realizadas duas randomizações de acordo com o status de DRM: (i) ibrutinibe monoterapia *versus* placebo para DRM indetectável [DRMi] confirmada e (ii) ibrutinibe monoterapia *versus* I+V para DRMi não confirmada. O estudo avaliou separadamente um grupo de participantes não-randomizados (braço único, n = 159) que receberam o mesmo esquema de tratamento inicial, porém com duração fixa (coorte de duração fixa). Deste modo, o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica. Todos os pacientes randomizados já tinham recebido tratamento prévio, ou seja, estão fora do escopo da proposta de submissão, a qual é direcionada para pacientes sem tratamento prévio. Os pacientes da coorte de duração fixa não possuem grupo comparador e, portanto, não são elegíveis para análise. Cabe destacar que, havendo ensaios clínicos randomizados comparativos, não há motivo para considerarmos resultados de estudos de braço único.

3. Em relação ao estudo FLAIR

O estudo FLAIR não foi incluído pois tem a duração do tratamento orientada de acordo com doença residual mensurável (DRM), não tendo duração fixa. Estes dados foram extraídos de um resumo de congresso, encontrados após ampla busca da literatura realizada pelos pareceristas (<https://doi.org/10.1182/blood-2023-178298>).

#### **Contra a incorporação**

1. Os estudos incluídos no Relatório de Análise Crítica avaliaram a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax *versus* obinutuzumabe associado ao clorambucila e *versus* fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, ambas cobertas pelo rol de procedimentos da ANS. Para ambas, há evidências de certeza baixa ou muito baixa apontando que o ibrutinibe associado ao venetoclax pode aumentar a sobrevida global e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos.

2. Por meio do estudo de comparação direta GLOW é possível observar, com baixa ou muito baixa certeza da evidência, que a combinação ibrutinibe associada ao venetoclax pode aumentar a sobrevida livre de progressão e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. O efeito da combinação na incidência de eventos adversos graves pode resultar tanto em um aumento com uma redução dos eventos. A taxa de resposta completa apresenta um amplo intervalo de benefício. A certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), e imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos. Estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas. Não foram considerados no Relatório de Análise Crítica dessa proposta os estudos com evidências indiretas.
3. Para o Relatório de Análise Crítica, os PARECERISTAS seguiram o mesmo PICO proposto e incluíram dois ensaios clínicos randomizados (GLOW e ERADIC) para análise que compararam a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax versus obinutuzumabe associado ao clorambucila e versus fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. O CAPTIVATE não foi considerado pelos pareceristas visto que é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral, o que não contempla os critérios de elegibilidade deste relatório.
4. Ensaios clínicos randomizados (estudos de comparação direta) são o desenho de estudo mais adequado para se avaliar a efetividade e segurança de uma intervenção. Apesar dos dados de apenas dois estudos incluídos, comparações indiretas são suscetíveis a mais fatores de confusão, por consequência, seus resultados são afetados por mais vieses.  
O PROPONENTE apresenta como evidência adicional um resumo de congresso com dados dos resultados de comparação indireta de dois ECR por MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison): estudo GLOW, comparando ibrutinibe + venetoclax, e o estudo CLL14, comparando obinutuzumabe + venetoclax, para pacientes com LLC não tratado e comorbidades. Contudo, há diferenças entre as populações dos estudos incluídos, reforçando as incertezas relacionadas às análises de comparação indireta realizadas por meio de MAIC. Por esta razão os resultados deste estudo não foram considerados pelos PARECERISTAS.  
Os resultados oriundos dos estudos GLOW e ERADIC, quando comparado à obinutuzumabe associado à clorambucila, mostram o efeito do ibrutinibe associado ao venetoclax em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (reduzindo 79% o risco de progressão da doença, com intervalo de redução de 87% a 67% (evidência de muito baixa certeza)) e eventos adversos graves (aumentando 9% no risco, com intervalo de redução de 8% a um aumento de 28% (evidência de muito baixa certeza)), e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (quase todos os pacientes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso).
5. O estudo CAPTIVATE foi excluído das análises dos PARECERISTAS pois, como os participantes iniciaram o tratamento antes da randomização, não foi considerado esquema em primeira linha de tratamento. Com dados do estudo GLOW, de comparação direta, houve redução de 67% a 87% do risco de progressão da doença com o uso de Ibrutinibe + Venetoclax comparado a Clorambucil + Obinutuzumabe.

#### **4.2. Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)**

A favor da incorporação:

1. *"4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO Conforme mencionado no Relatório de Análise Crítica (RAC) da Unidade de Análise Crítica (UAT) 127, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário pelo parecerista incluindo as seguintes alterações: market share com distribuição homogênea entre todos os comparadores no cenário atual; curva de adoção de I V chegando a 25% ao final de 5 anos, ao invés de 35%; atualização da base populacional de beneficiários do setor da saúde suplementar; e uso do preço de aquisição dos medicamentos considerando 18% de ICMS em todos os casos, mesmo naqueles que possuem isenção. **Os resultados obtidos pelo parecerista demonstram que a incorporação de I V proporcionará uma economia de R\$ 89,5 milhões em 5 anos ao sistema de saúde suplementar, sendo que já irá gerar economia de R\$ 1,6 milhão no primeiro ano após a incorporação.** Isso demonstra que, sendo um regime de duração fixa, I V auxiliará na redução da carga econômica ao sistema ao mesmo tempo que é um tratamento eficaz, seguro e que trará melhor qualidade de vida aos pacientes com LLC. 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS Considerando as informações apresentadas neste documento, assim como o dossiê submetido à ANS inicialmente, entende-se que: Atualmente, os pacientes do sistema de saúde suplementar possuem acesso a quimioimunoterapias e regimes com terapias-alvo. No entanto, tais regimes possuem limitações relacionadas a eficácia prolongada em todos os perfis de pacientes, além de toxicidades e custos elevados, destacando a necessidade de novas opções terapêuticas I V é um regime baseado em terapias-alvo que é 100% oral e com duração fixa, o que permite melhor qualidade de vida ao paciente. Os resultados dos estudos clínicos demonstraram que I V é mais eficaz que o tratamento com quimioimunoterapia, além de ser uma segura e bem tolerada. O conjunto das evidências possui boa qualidade metodológica e demonstrou que I V é eficaz para qualquer perfil de pacientes com LLC; **Considerando o fato de ter duração fixa, I V permite uma redução significativa de custos de tratamento frente aos regimes de uso contínuo, que são amplamente utilizados no sistema de saúde suplementar. Os resultados da análise de impacto orçamentário validados pelo parecerista da ANS mostram que a incorporação de I V irá gerar economia de R\$ 89,5 milhões ao sistema.** Assim, a Janssen reitera o seu posicionamento em concordar com a recomendação preliminar favorável da ANS, embasada no valor clínico e econômico de I V aos pacientes e ao sistema de saúde." - Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*
2. *"Redução de custo no longo prazo, maior previsibilidade dos custos e sem riscos infusionais (terapia oral)." - Familiar, amigo ou cuidador de paciente*
3. *"Terapias finitas oferecem boa taxa de resposta aos pacientes de LLC sem apresentar custos a longo prazo ofertados por drogas de uso contínuo. Venetoclax ibrutinibe parece a escolha lógica para o sistema de saúde." – Conselho Profissional*

Contra a incorporação:

1. *" CONTINUAÇÃO [2/4] (...) Quanto à avaliação econômica, o modelo de custo-minimização apresentado pelo proponente apontou uma economia de R\$ 665.246,96 na análise comparativa com as terapias-alvo, ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax obinutuzumabe. Porém, tal achado estaria relacionado à comparação com os custos médios do conjunto das três terapias comparadoras, o que incorre em interpretação inadequada. Haja visto que o cenário da combinação ibrutinibe venetoclax frente ao tratamento venetoclax obinutuzumabe, também em regime de duração fixa, não apresenta economia, mas sim um custo incremental de R\$ 380.402,67, em um horizonte temporal de 5*



**anos.** Diante do exposto, salientamos que as análises devem ser interpretadas separadamente, por comparador. CONTINUA" - Entidade representativa de operadoras

2. " CONTINUAÇÃO [3/4] (...) Por fim, o impacto orçamentário apresentado pelo proponente foi de uma economia de cerca 44 milhões em 5 anos, utilizando um market share de 15 a 35%. **Em uma revisão do modelo pelos pareceristas da ANS, a população foi ampliada, assim como foi considerada uma difusão mais lenta da tecnologia, com market share de 5 a 25%. Com os ajustes, o resultado apresentado foi uma economia de cerca de 89 milhões em 5 anos.** Mais uma vez o proponente desconsidera no modelo outros comparadores, como as quimioterapias disponíveis na saúde suplementar. Segundo o proponente, "As principais diretrizes clínicas recomendam o uso preferencial de regimes com terapias-alvo", e, por isso, não seria necessária a inclusão desses comparadores na avaliação. **O modelo elaborado pelos pareceristas da ANS também não contemplou esses comparadores, assim como não justificou o market share para a difusão lenta da tecnologia (5 a 25%).** As justificativas apresentadas pelo proponente para excluir comparadores, tanto na avaliação econômica quanto no impacto orçamentário, não procedem, assim como acarretam ainda mais incertezas aos resultados. Ademais, os modelos também desconsideram a proporção de pacientes que poderiam continuar com o ibrutinibe em monoterapia, após o uso da combinação proposta. CONTINUA" - Entidade representativa de operadoras
3. " CONTINUAÇÃO [4/4] Como já citado anteriormente, a taxa de SLP do grupo ibrutinibe venetoclax foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) em 42 meses (estudo GLOW) [3]. E o resumo de congresso de Ghia e colaboradores (2023) [6] descreve que 53 (23,2%) pacientes no braço de tratamento ibrutinibe venetoclax apresentaram a progressão da doença, após 2 anos ou mais de conclusão do regime de duração fixa (estudo CAPTIVATE). Adicionalmente, no estudo Wierda et al. (2021), estudo CAPTIVATE, dos 149 pacientes tratados previamente com a combinação ibrutinibe venetoclax em duração fixa, 63 pacientes (42,3%) não apresentaram confirmação da doença residual mínima indetectável (uMRD) e foram randomizados para a continuação do tratamento com ibrutinibe em monoterapia ou ibrutinibe venetoclax. Esses dados sugerem que **o resultado de economia apresentado no modelo de impacto orçamentário pode estar superestimado ou até mesmo indicando erroneamente uma economia para o sistema, visto que uma proporção de pacientes poderia necessitar da continuidade do tratamento com ibrutinibe em monoterapia por não alcançarem a resposta desejada com o regime de duração fixa.** Por conseguinte, entendemos que muitos pontos ainda precisam ser elucidados para uma melhor avaliação da incorporação da tecnologia proposta, inclusive com a necessidade de se preencher lacunas com estudos de acompanhamento a longo prazo, para apoiar a incorporação do ibrutinibe venetoclax por tempo limitado, no tratamento de primeira linha da LLC. Diante do exposto, reiteramos a discordância com a recomendação preliminar de incorporação do ibrutinibe venetoclax em regime de duração fixa. Referências 1. Bennett, R., Anderson, M. A. & Seymour, J. F. Unresolved questions in selection of therapies for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 16, 72 (2023). 2. Fink, A. Long-term efficacy of ibrutinib–venetoclax for first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol* 24, 1294–1295 (2023). 3. Niemann, C. U. et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24, 1423–1433 (2023). 4. Barr, P. M. et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia . *Blood Adv* 6, 3440–3450 (2022). 5. Fischer, K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine* 380, 2225–2236 (2019). 6. Ghia, P. et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma

(SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. Blood 142, 633–633 (2023)."  
- Entidade representativa de operadoras

#### **Análise:**

##### A favor da incorporação:

1. As contribuições a favor da incorporação de ibrutinibe + venetoclax apontam para uma economia de recursos para a saúde suplementar.  
A ANS, em seu Relatório de Avaliação Crítica, recalculou a Análise de Impacto Orçamentário frente a uma possível incorporação de ibrutinibe + venetoclax, chegando a uma estimativa de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano, para uma população-alvo média anual de 524 pacientes.  
A economia gerada deriva do fato do regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e dependem da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

##### Contra a incorporação

1. A diferença de custo, resultado da análise de custo-minimização foi apresentada em comparação com cada alternativa disponível no resumo executivo e no Quadro 25 do relatório de análise crítica.
2. Para a análise de impacto orçamentário, os PARECERISTAS consideraram os comparadores ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax + obinutuzumabe, recomendados pelas diretrizes atuais (Eichhorst 2021\*) e estão disponíveis atualmente no rol. Outras duas opções recomendadas são o venetoclax isolado ou o zanubrutinibe isolado, mas ambos não estão cobertos no rol atual. Conforme discutido no relatório de análise crítica, é improvável que regimes de quimioterapia isolados, apesar de contempladas no rol, possam ter qualquer *market share* relevante frente à forte recomendação dos inibidores da tirosina quinase de Bruton (iBTKs).  
Os pareceristas optaram por adotar uma distribuição homogênea entre as intervenções por ausência de referências sobre o *market share*. O cenário de referência adotado para a avaliação de impacto orçamentário foi considerando Ibrutinibe em monoterapia (33,3%), Acalabrutinibe em monoterapia (33,3%) e Venetoclax + obinutuzumabe (33,3%) em participação no mercado, com um cenário projetado de incorporação progressiva de ibrutinibe + venetoclax (alvo de 25% em 5 anos).

\*Referência: Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091559.

3. As limitações da análise envolvem as incertezas na estimativa populacional, *market share* e duração de tratamento e das evidências de efetividade. A economia projetada deriva da duração fixa do regime proposto (ibrutinibe + venetoclax) uma vez que os regimes em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe são contínuos.  
No entanto, existem incertezas quanto ao tempo de seguimento e utilização destas terapias num horizonte temporal de 5 anos. A AIO apresentada no relatório de avaliação crítica considera que os pacientes em regime de monoterapia receberão o tratamento até o final

do horizonte temporal. É válida a afirmação de que o modelo não contempla o cenário de pacientes que possam utilizar ibrutinibe isolado após a combinação de ibrutinibe + venetoclax. Entretanto, este fato não alteraria a direção do impacto projetado (economia) pois, tanto as diretrizes clínicas quanto a bula do medicamento recomendam a interrupção do tratamento após o regime fixo com a combinação de ibrutinibe + venetoclax. Assim, mesmo que alguns pacientes continuem com ibrutinibe isolado, o número provavelmente será pequeno em comparação com aqueles que seguem as recomendações de interrupção após o regime combinado.

#### 4.3. Outros assuntos

A favor da incorporação:

*Não há.*

Contra a incorporação:

*Não há.*

**Análise:**

#### 5. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Não há.

O relatório de análise da Consulta Pública - CP e a planilha de contribuições estarão disponíveis para download no sítio institucional da ANS (ANS – Acesso à informação - Participação Social) dedicado a apresentação das [consultas públicas encerradas](#). Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

**Relatório Final da COSAÚDE – Ibrutinibe em combinação com venetoclax para tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha de tratamento (UAT 127)**

No dia 16 de julho de 2024, na 31ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 129, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Ibrutinibe em combinação com venetoclax para tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha de tratamento*.

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).

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

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

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

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

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 127;
- A Unimed do Brasil se posiciona desfavoravelmente à incorporação de I+V na LLC em 1a linha de tratamento, visto não se tratar de necessidade não atendida e observados os dados imaturos e a fragilidade das evidências de eficácia e segurança (baixa e muito baixa certeza) conforme apresentado no RAC da ANS;
- Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não recomenda a incorporação de Ibrutinibe + Venetoclax para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células em primeira linha de tratamento. A evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida imaturos. A SG publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais frequentes no grupo ibrutinibe + venetoclax são eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de

neoplasias malignas. A única comparação com outros inibidores da TKB consta em MAIC publicada em resumo de congresso, o que impede melhor avaliação da evidência dada ausência do estudo completo. Não foram identificados novos fatos nas contribuições da CP nº 129 avaliadas, sem dados que pudessem suprir as lacunas das evidências inicialmente apresentadas. Ainda, vale destacar que pareceristas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no RAC ratificaram que as evidências diretas e indiretas possuem baixa ou muito baixa certeza da evidência. Esse cenário reforça incertezas da eficácia de ibrutinibe + venetoclax e da economia apresentada na AIO, visto que não foram apresentados dados novos que confirmassem a interrupção do ibrutinibe em mundo real, após a duração fixa. Foi observada a adição do estudo de fase III ERADIC pelo parecerista da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no RAC da tecnologia. Entretanto, esse estudo não foi publicado na íntegra na literatura e seus resultados estão dispostos em resumo de congresso. Reiteramos que a inclusão de dados de estudos não publicados é uma prática pouco utilizada na ATS e pode introduzir vieses importantes na análise da tecnologia. Por fim, agências internacionais de ATS incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial, visando redução impacto das incertezas do estudo GLOW;

- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) se mantém contrária à proposta de incorporação acompanhando as posições da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) e da UNIMED do Brasil;
- Conselho Federal de Odontologia (CFO), Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) são favoráveis à incorporação;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) manifesta voto favorável a incorporação da tecnologia, corroborando com a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH);
- Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) segue a Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia, favorável à incorporação;
- Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) - acompanhamos integralmente a manifestação desfavorável da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanha manifestação da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) corrobora, diante das evidências, dados e informações apresentadas, por se tratar de uma terapia oral, de duração fixa, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes com significativos impactos sociais positivos, voto favorável à incorporação, endossando a recomendação da sociedade médica, a Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia e Terapia Celular ABHH.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

**UAT 127**

**IBRUTINIBE EM COMBINAÇÃO COM VENETOCLAX PARA O TRATAMENTO DE  
PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA  
LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS (LLC/LLPC) EM PRIMEIRA LINHA**

**CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**16/07/2024**

- **Protocolo:** 2024.2.000180
- **Proponente:** JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 127
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ibrutinibe em combinação com venetoclax
- **Indicação de uso:** Pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

## Tecnologias alternativas disponíveis no Rol - mesma indicação:

- Ibrutinibe em monoterapia (I mono)
- Ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (I+O)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe (I+R)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe e bendamustina (I+BR)
- Acalabrutinibe em monoterapia (A mono)
- Acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe (A+O)
- Fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR)
- Bendamustina em combinação com rituximabe (BR)
- Venetoclax em combinação com obinutuzumabe (V+O)
- Obinutuzumabe em combinação com clorambucila (O+Clb)



- **Recomendação preliminar:** Favorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar NTRP Nº 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO
- **Motivação:** A evidência atualmente disponível para a combinação Ibrutinibe associada ao Venetoclax (I+V) em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica em primeira linha de tratamento é baseada em dois ECR (GLOW e ERADIC). Na comparação com obinutuzumabe associado à clorambucila, I + V reduz o risco de morte em 53% (evidência de baixa certeza), reduz em 79% o risco de progressão da doença (evidência de muito baixa certeza), e é incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza). No entanto, subsistem dúvidas quanto aos benefícios do uso de I + V para a população com deleção 17p, tendo em vista as limitações atuais do estudo GLOW, sendo esperado que a participação social ampliada possa colher subsídios que contribuam para o esclarecimento desses benefícios. A estimativa de impacto orçamentário para uma população-alvo média anual de 524 pacientes é de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano. A economia gerada deriva do fato de o regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e depende da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

**Consulta Pública nº 129/2024:** realizada entre 16/05/2024 a 04/06/2024

**Link:** <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-129>





# CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024



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

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	483	98
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,20
Discordo da incorporação	9	1,82
Total	493	100

## Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	165	33,47%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	74	15,01%
Interessado no tema	64	12,98%
Conselho Profissional	50	10,14%
Outro	49	9,94%
Paciente	31	6,29%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	15	3,04%
Empresa/Indústria	12	2,43%
Consultoria	5	1,01%
Entidade representativa de operadoras	5	1,01%
Instituição de saúde	5	1,01%
Grupos/associação/organização de pacientes	4	0,81%
Operadora	4	0,81%
Sociedade médica	4	0,81%
Instituição acadêmica	2	0,41%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,41%
Prestador	2	0,41%
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>100%</b>

### Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Aumento da sobrevida global.
- Tratamento finito.
- Redução de custo.
- Terapia oral facilitando adesão ao tratamento.

### Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- Incertezas no efeito da associação ibrutinibe + venetoclax principalmente para sobrevida livre de progressão e eventos adversos.
- Incertezas no *market share*.
- As incertezas das análises de efetividade afetaram as análises econômicas.
- As intervenções consideradas como comparadores afetaram as análises de impacto orçamentário.

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

### Concordam com a incorporação da tecnologia

*"...pontos para discussão.. : - Necessidade médica não atendida: não há disponíveis no rol da ANS regimes terapêuticos 100% orais com duração fixa e que estejam associados a ganhos significativos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), além de serem seguros e bem tolerados; - Evidências científicas: O conjunto de evidências apresentados por meio dos estudos GLOW e CAPTIVATE comprova que I V é uma terapia eficaz e segura como 1ª linha de tratamento para pacientes como LLC, demonstrando benefícios claros em todos os perfis de paciente. Incluindo para pacientes com del17p e/ou mutação TP53, conforme demonstrado no estudo CAPTIVATE; - **Análise da certeza da evidência: Entendemos e reavaliamos a certeza da evidência por meio da abordagem GRADE e enquadramos como “alta” para os desfechos de SLP e Eventos Adversos (EA) graves e “moderada” para SG, EA quaisquer e taxa de resposta completa, conforme os argumentos apresentados pelo parecerista..”** – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

*"GRADE Em relação a avaliação da qualidade do estudo de fase III GLOW (24,25) o parecerista reduziu em dois níveis o grau de certeza da evidência para os desfechos de SLP, eventos adversos (EAs) graves e TRG, e em um nível para SG e EAs quaisquer avaliados. **Embora o tamanho da amostra não atinja o tamanho ótimo, a consistência dos resultados entre diferentes estudos e coortes pode fornecer suporte adicional à robustez das estimativas de efeito (18,19,24–26). Outro fator a ser considerado é a grandeza da magnitude do efeito observada, o que pode compensar em parte a imprecisão devido ao tamanho da amostra. Estudos com grandes efeitos podem precisar de tamanhos amostrais menores para atingir significância estatística, sobretudo quando ocorre a redução de 78,6% no risco de progressão ou morte (HR: 0,214 [IC 95% 0,138–0,334]; p"** – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*



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

## Análise

- Em relação a certeza da evidência e qualidade metodológica:

Tanto para a comparação ibrutinibe associado ao venetoclax *versus* obinutuzumabe associado ao clorambucila quanto *versus* fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, a certeza da evidência foi penalizada pelo alto risco de viés de performance. O estudo GLOW, apesar de ser um estudo aberto, no seu protocolo consta que *“For the purpose of study analyses, responses during the Treatment Phase will be determined by an IRC blinded to study treatment information and independent of investigators and personnel involved in the conduct of the study. As part of the central IRC review, imaging studies will be assessed by independent radiologists and relevant clinical data will be assessed by an independent oncologist”*, e por isso o risco de viés foi ajustado no Relatório de Análise Crítica. Contudo, mesmo após a reavaliação das limitações metodológicas do estudo, a certeza da evidência permaneceu classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos; estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas.

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

### Concordam com a incorporação da tecnologia

- “...*Estudo CAPTIVATE 3.1.1 Critérios para inclusão na revisão sistemática* **A ANS questionou a inclusão do estudo CAPTIVATE na revisão sistemática, alegando que o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica...** entendemos que esta coorte do estudo CAPTIVATE contempla pacientes sem tratamento prévio, além de uma subpopulação jovem e com doença de altíssimo risco, como pacientes com del(17p) e/ou TP53. Assim, este estudo incluiu uma coorte significativa de pacientes não tratados anteriormente, fornecendo dados valiosos sobre a eficácia da combinação de I V. Além disso, embora a coorte de duração fixa não possua um grupo comparador direto, os resultados demonstram benefícios clínicos substanciais que justificam sua consideração. A inclusão deste estudo é essencial para uma avaliação abrangente e precisa das opções terapêuticas disponíveis para pacientes com LLC/LLPC, especialmente aqueles com mutação del17p, garantindo que as decisões clínicas sejam informadas pelas melhores evidências disponíveis.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

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

### Análise

- Em relação a exclusão do estudo CAPTIVATE:

Este é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral. Todos os participantes do estudo CAPTIVATE receberam, pré randomização, o tratamento oral com agente único ibrutinibe (420 mg/dia) durante 3 ciclos de 28 dias, seguidos por 12 ciclos de ibrutinibe associado a venetoclax (400 mg/dia). Foram realizadas duas randomizações de acordo com o status de DRM: (i) ibrutinibe monoterapia versus placebo para DRM indetectável [DRMi] confirmada e (ii) ibrutinibe monoterapia versus I+V para DRMi não confirmada. O estudo avaliou separadamente um grupo de participantes não-randomizados (braço único, n = 159) que receberam o mesmo esquema de tratamento inicial, porém com duração fixa (coorte de duração fixa). Deste modo, o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica. Todos os pacientes randomizados já tinham recebido tratamento prévio, ou seja, estão fora do escopo da proposta de submissão, a qual é direcionada para pacientes sem tratamento prévio. Os pacientes da coorte de duração fixa não possuem grupo comparador e, portanto, não são elegíveis para análise. Cabe destacar que, havendo ensaios clínicos randomizados comparativos, não há motivo para considerarmos resultados de estudos de braço único.

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

### Discordam da incorporação da tecnologia

- “Discordo da incorporação do esquema proposto (ibrutinibe venetoclax) pois não se trata de uma necessidade não atendida para LLC /LLPC. Não existe evidência de não inferioridade com uma das opções de terapia alvo usadas como comparador (acalabrutinibe em monoterapia), e nem dados de segurança em longo prazo. Existem incertezas quanto ao benefício e quanto ao impacto orçamentário.” - Entidade representativa de operadoras

### • Análise

1- Os estudos incluídos no Relatório de Análise Crítica avaliaram a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax versus obinutuzumabe associado ao clorambucila e versus fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, ambas cobertas pelo rol de procedimentos da ANS. Para ambas, há evidências de certeza baixa ou muito baixa apontando que o ibrutinibe associado ao venetoclax pode aumentar a sobrevida global e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos.

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

### Discordam da incorporação da tecnologia

- *“...Avaliando as evidências disponíveis, a evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida ainda imaturos, além disso o tamanho da amostra estudada foi pequeno, o que demonstra incerteza no benefício. A sobrevida global publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, não há dados de segurança em longo prazo do novo esquema, e os eventos adversos de maior proporção no grupo ibrutinibe venetoclax envolveram eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de neoplasias malignas. A única comparação disponível da medicação com outros inibidores da tirosina quinase de bruton consta em MAIC publicada em resumo de congresso, sem disponibilidade do estudo completo, impossibilitando sua avaliação...” – Operadora*



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

## Análise

Por meio do estudo de comparação direta GLOW é possível observar, com baixa ou muito baixa certeza da evidência, que a combinação ibrutinibe associada ao venetoclax pode aumentar a sobrevida livre de progressão e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. O efeito da combinação na incidência de eventos adversos graves pode resultar tanto em um aumento com uma redução dos eventos. A taxa de resposta completa apresenta um amplo intervalo de benefício. A certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), e imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos. Estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas. Não foram considerados no Relatório de Análise Crítica dessa proposta os estudos com evidências indiretas.

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

### Discordam da incorporação da tecnologia

*"Apesar da PICO estabelecida pelo proponente não contemplar o tipo de estudo de braço único, foi incluída a publicação de Tam et al. (2022), na qual apresenta os resultados do estudo CAPTIVATE, de fase II, com uma coorte única de pacientes que receberam ibrutinibe venetoclax. Já o estudo GLOW, com grupo comparador obinutuzumabe clorambucila, apresentou resultados imaturos de sobrevida global (SG) [HR=0,487; IC 95%: 0,262-0,907; p=0,021] e sobrevida livre de progressão (SLP) [HR=0,214; IC 95%: 0,138-0,334..."* **Entidade representativa de operadoras**

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

## Análise

Para o Relatório de Análise Crítica, os PARECERISTAS seguiram o mesmo PICO proposto e incluíram dois ensaios clínicos randomizados (GLOW e ERADIC) para análise que compararam a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax versus obinutuzumabe associado ao clorambucila e versus fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. O CAPTIVATE não foi considerado pelos pareceristas visto que é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral, o que não contempla os critérios de elegibilidade deste relatório.



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

### Discordam da incorporação da tecnologia

*"... os dados de segurança após a utilização da associação ibrutinibe venetoclax, apresentados nos estudos GLOW e CAPTIVATE, demonstraram toxicidades hematológicas importantes. Além disso, apesar das altas taxas de hipertensão pré-existente em pacientes tratados com ibrutinibe venetoclax, a incidência de hipertensão grau  $\geq 3$  foi de 7,5% e 6% nos estudos GLOW e CAPTIVATE, respectivamente... a superioridade da combinação ibrutinibe venetoclax quando comparada a clorambucila obinutuzumabe ainda é debatida, assim como o uso comparador no estudo GLOW, que seria uma opção obsoleta em diversos países para o tratamento de pacientes idosos ou com outras comorbidades... as taxas de SLP alcançadas no tratamento com ibrutinibe venetoclax não divergem substancialmente daquelas apresentadas nos ensaios clínicos da terapia contínua com ibrutinibe ou da combinação de venetoclax obinutuzumabe. A taxa de SLP em 42 meses de acompanhamento foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) no grupo ibrutinibe venetoclax (estudo GLOW). No estudo RESONATE-24, 23% dos pacientes do braço do ibrutinibe progrediram durante o acompanhamento de 7 anos, mas 10% progrediram após a descontinuação do medicamento. Ainda, a taxa de SLP em 24 meses foi de 88,2% (IC 95%, 83,7 a 92,6) no grupo venetoclax obinutuzumabe, no estudo CLL145. Os dados reforçam a necessidade de uma comparação, mesmo que indireta, entre os tratamentos disponíveis na saúde suplementar..."* - Entidade representativa de operadoras

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

## Análise

Os resultados oriundos dos estudos GLOW e ERADIC, quando comparado à obinutuzumabe associado à clorambucila, mostram o efeito do ibrutinibe associado ao venetoclax em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (reduzindo 79% o risco de progressão da doença, com intervalo de redução de 87% a 67% (evidência de muito baixa certeza)) e eventos adversos graves (aumentando 9% no risco, com intervalo de redução de 8% a um aumento de 28% (evidência de muito baixa certeza)), e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (quase todos os pacientes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso).

Ensaio clínico randomizado (estudo de comparação direta) são o desenho de estudo mais adequado para se avaliar a efetividade e segurança de uma intervenção. Apesar dos dados de apenas dois estudos incluídos, comparações indiretas são suscetíveis a mais fatores de confusão, por consequência, seus resultados são afetados por mais vieses.

O PROPONENTE apresenta como evidência adicional um resumo de congresso com dados dos resultados de comparação indireta de dois ECR por MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison): estudo GLOW, comparando ibrutinibe + venetoclax, e o estudo CLL14, comparando obinutuzumabe + venetoclax, para pacientes com LLC não tratado e comorbidades. Contudo, há diferenças entre as populações dos estudos incluídos, reforçando as incertezas relacionadas às análises de comparação indireta realizadas por meio de MAIC. Por esta razão os resultados deste estudo não foram considerados pelos PARECERISTAS.

•

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

### Discordam da incorporação da tecnologia

"... Como já citado anteriormente, a taxa de SLP do grupo ibrutinibe venetoclax foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) em 42 meses (estudo GLOW) [3]. E o resumo de congresso de Ghia e colaboradores (2023) [6] descreve que 53 (23,2%) pacientes no braço de tratamento ibrutinibe venetoclax apresentaram a progressão da doença, após 2 anos ou mais de conclusão do regime de duração fixa (estudo CAPTIVATE). Adicionalmente, no estudo CAPTIVATE, dos 149 pacientes tratados previamente com a combinação ibrutinibe venetoclax em duração fixa, 63 pacientes (42,3%) não apresentaram confirmação da doença residual mínima indetectável (uMRD) e foram randomizados para a continuação do tratamento com ibrutinibe em monoterapia ou ibrutinibe venetoclax..."

### Análise

O estudo CAPTIVATE foi excluído das análises dos PARECERISTAS pois, como os participantes iniciaram o tratamento antes da randomização, não foi considerado esquema em primeira linha de tratamento. Com dados do estudo GLOW, de comparação direta, houve redução de 67% a 87% do risco de progressão da doença com o uso de Ibrutinibe + Venetoclax comparado a Clorambucil + Obinutuzumabe.

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

### A favor da incorporação

1. *"4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO Conforme mencionado no Relatório de Análise Crítica (RAC) da Unidade de Análise Crítica (UAT) 127, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário pelo parecerista incluindo as seguintes alterações: market share com distribuição homogênea entre todos os comparadores no cenário atual; curva de adoção de I V chegando a 25% ao final de 5 anos, ao invés de 35%; atualização da base populacional de beneficiários do setor da saúde suplementar; e uso do preço de aquisição dos medicamentos considerando 18% de ICMS em todos os casos, mesmo naqueles que possuem isenção. Os resultados obtidos pelo parecerista demonstram que a incorporação de I V proporcionará uma economia de R\$ 89,5 milhões em 5 anos ao sistema de saúde suplementar, sendo que já irá gerar economia de R\$ 1,6 milhão no primeiro ano após a incorporação (...)" – **Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada***

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

### A favor da incorporação

2. *“Redução de custo no longo prazo, maior previsibilidade dos custos e sem riscos infusionais (terapia oral).” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente*
3. *“Terapias finitas oferecem boa taxa de resposta aos pacientes de LLC sem apresentar custos a longo prazo ofertados por drogas de uso contínuo. Venetoclax ibrutinibe parece a escolha lógica para o sistema de saúde.” – Conselho profissional*



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

### Análise

- As contribuições a favor da incorporação de ibrutinibe + venetoclax apontam para uma economia de recursos para a saúde suplementar.
- A ANS, em seu Relatório de Avaliação Crítica, recalculou a Análise de Impacto Orçamentário frente a uma possível incorporação de ibrutinibe + venetoclax, chegando a uma estimativa de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano, para uma população-alvo média anual de 524 pacientes.
- A economia gerada deriva do fato do regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e dependem da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

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

### Contra a incorporação

1. *"(...) Quanto à avaliação econômica, o modelo de custo-minimização apresentado pelo proponente apontou uma economia de R\$ 665.246,96 na análise comparativa com as terapias-alvo, ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax obinutuzumabe. Porém, tal achado estaria relacionado à comparação com os custos médios do conjunto das três terapias comparadoras, o que incorre em interpretação inadequada. Haja visto que o cenário da combinação ibrutinibe venetoclax frente ao tratamento venetoclax obinutuzumabe, também em regime de duração fixa, não apresenta economia, mas sim um custo incremental de R\$ 380.402,67, em um horizonte temporal de 5 anos. Diante do exposto, salientamos que as análises devem ser interpretadas separadamente, por comparador."* – **Entidade representativa de operadoras**

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

### Contra a incorporação

2. “(...) Por fim, o impacto orçamentário apresentado pelo proponente foi de uma economia de cerca 44 milhões em 5 anos, utilizando um market share de 15 a 35%. Em uma revisão do modelo pelos pareceristas da ANS, a população foi ampliada, assim como foi considerada uma difusão mais lenta da tecnologia, com market share de 5 a 25%. Com os ajustes, o resultado apresentado foi uma economia de cerca de 89 milhões em 5 anos. Mais uma vez o proponente desconsidera no modelo outros comparadores, como as quimioterapias disponíveis na saúde suplementar. Segundo o proponente, “As principais diretrizes clínicas recomendam o uso preferencial de regimes com terapias-alvo”, e, por isso, não seria necessária a inclusão desses comparadores na avaliação. O modelo elaborado pelos pareceristas da ANS também não contemplou esses comparadores, assim como não justificou o market share para a difusão lenta da tecnologia (5 a 25%). As justificativas apresentadas pelo proponente para excluir comparadores, tanto na avaliação econômica quanto no impacto orçamentário, não procedem, assim como acarretam ainda mais incertezas aos resultados. Ademais, os modelos também desconsideram a proporção de pacientes que poderiam continuar com o ibrutinibe em monoterapia, após o uso da combinação proposta.” – **Entidade representativa de operadoras**



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

### Contra a incorporação

3. *"(...) o resultado de economia apresentado no modelo de impacto orçamentário pode estar superestimado ou até mesmo indicando erroneamente uma economia para o sistema, visto que uma proporção de pacientes poderia necessitar da continuidade do tratamento com ibrutinibe em monoterapia por não alcançarem a resposta desejada com o regime de duração fixa. (...)" – **Entidade representativa de operadoras***

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

### Análise

1. A diferença de custo, resultado da análise de custo-minimização foi apresentada em comparação com cada alternativa disponível no resumo executivo e no Quadro 25 do relatório de análise crítica.
2. Para a análise de impacto orçamentário, os pareceristas consideraram os comparadores ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax + obinutuzumabe, recomendados pelas diretrizes atuais e estão disponíveis atualmente no rol. É improvável que regimes de quimioterapia isolados, apesar de contempladas no rol, possam ter qualquer market share relevante frente à forte recomendação dos inibidores da tirosina quinase de Bruton. Portanto, os pareceristas optaram por adotar uma distribuição homogênea entre as intervenções por ausência de referências sobre o market share: o cenário de referência adotado para a avaliação de impacto orçamentário foi considerando Ibrutinibe (33,3%), Acalabrutinibe (33,3%) e Venetoclax + obinituzumabe (33,3%) em participação no mercado, com um cenário projetado de incorporação progressiva de ibrutinibe + venetoclax (alvo de 25% em 5 anos).

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

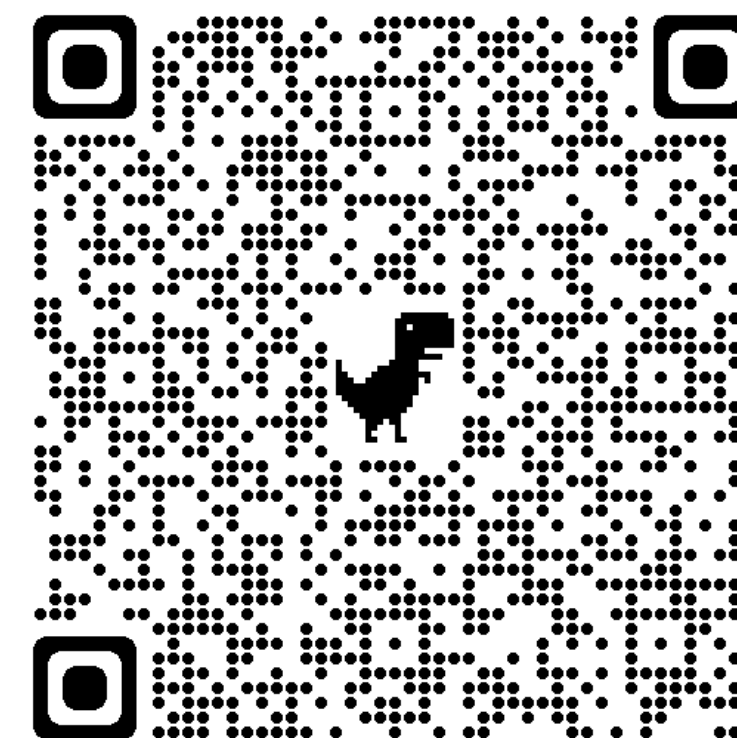
### Análise

3. As limitações da análise envolvem as incertezas na estimativa populacional, market share e duração de tratamento e das evidências de efetividade. A economia projetada deriva da duração fixa do regime proposto (ibrutinibe + venetoclax) uma vez que os regimes em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe são contínuos. No entanto, existem incertezas quanto ao tempo de seguimento e utilização destas terapias num horizonte temporal de 5 anos. A AIO apresentada no relatório de avaliação crítica considera que os pacientes em regime de monoterapia receberão o tratamento até o final do horizonte temporal. É válida a afirmação de que o modelo não contempla o cenário de pacientes que possam utilizar ibrutinibe isolado após a combinação de ibrutinibe + venetoclax, entretanto, este fato não alteraria a direção do impacto projetado (economia) pois, tanto as diretrizes clínicas quanto a bula do medicamento recomendam a interrupção do tratamento após o regime fixo com a combinação de ibrutinibe + venetoclax. Assim, mesmo que alguns pacientes continuem com ibrutinibe isolado, o número provavelmente será pequeno em comparação com aqueles que seguem as recomendações de interrupção após o regime combinado.

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no site institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas. Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

### Consultas Públicas encerradas:

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





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](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



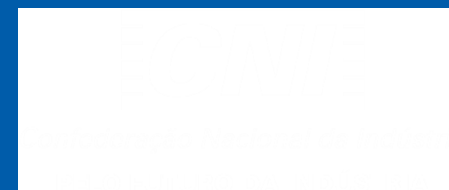
[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)





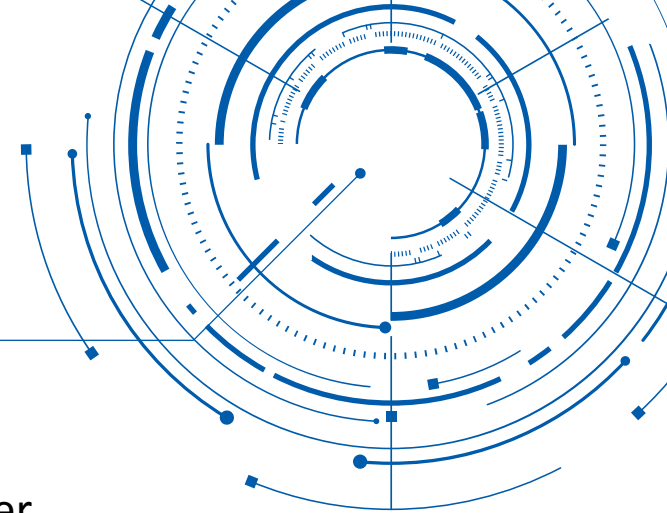
UAT- 127 Ibrutinibe em combinação com  
venetoclax para pacientes adultos com Leucemia  
Linfocítica Crônica/Linfoma linfocítico de  
pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de  
tratamento

Março/2024

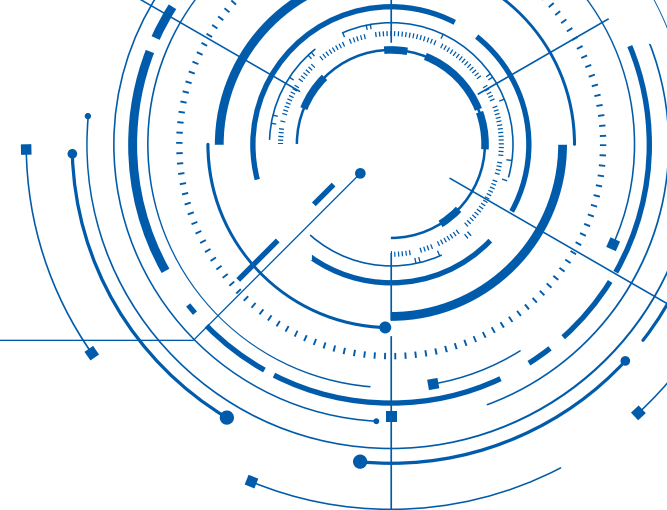


## Esquema terapêutico

**Posologia e forma de administração:** Em combinação com venetoclax, ibrutinibe deve ser administrado em monoterapia por três ciclos (sendo um ciclo 28 dias), seguido por doze ciclos da combinação de Imbruvica® com venetoclax



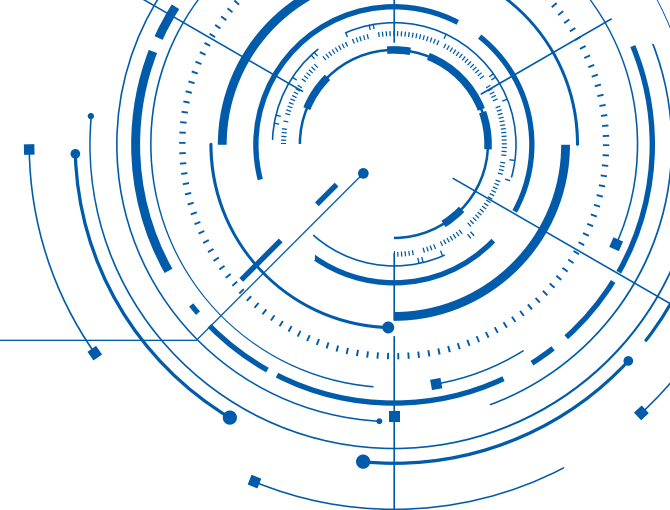
# Preços CMED



Produto	Apresentação	Nº De Registro	Preço-Fábrica (R\$)	Fonte
IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	1123634120019	R\$ 53.558,63	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	1123634120027	R\$ 40.168,96	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	140 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390016	R\$ 13.389,64	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	420 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390032	R\$ 40.168,96	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	560 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390040	R\$ 53.558,62	PF 0%* Lista de agosto/23**
VENCLEXTA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14	1986000140015	R\$ 540,74	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	1986000140023	R\$ 46.341,30	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7	1986000140031	R\$ 10.002,01	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7	1986000140041	R\$ 1.351,47	PF 18% Lista de jan/24

Fonte: CMED (1).





## Caraterísticas principais da LLC (PTC)

1. Diagnosticada entre 67 e 73 anos
2. Incidência no Brasil (INCA) de 5,33 casos por 100.000 habitantes
3. Curso clínico heterogêneo variar de linfocitose assintomática a doença avançada
4. Alguns pacientes (não informa proporção) permanecem com doença estável após o diagnóstico por um longo período (alguns pelo resto da vida) não necessitando de terapia
5. Fatores de risco: idade, comorbidades, função renal, tempo de dobra de linfócitos, anormalidades citogenéticas, status mutacional do IGHV e marcadores séricos (CD 23+, LDH e Microglobulina Beta-2)
6. Escore de prognóstico – Índice de Prognóstico Internacional de LLC (IPI-LLC)

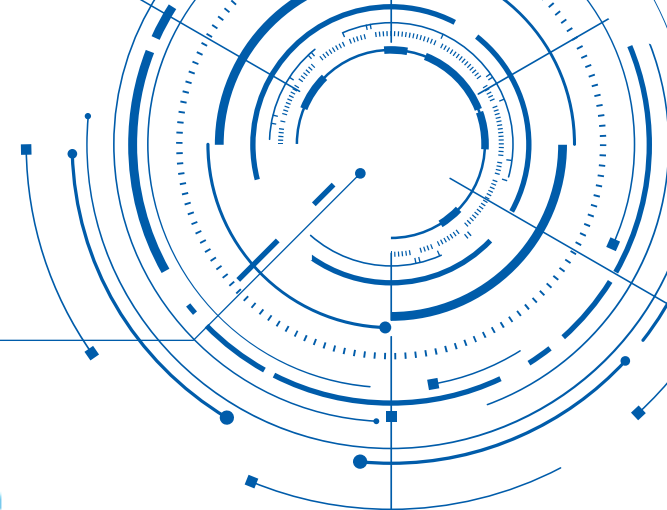
**Tabela 2. Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos.**

Categoria IPI-LLC	SG em 5 anos	Consequência clínica potencial
Baixo	93,2%	Não tratar
Intermediário	79,3%	Tratar apenas se a doença for sintomática
Alto	63,3%	Não tratar apenas se a doença for assintomática
Muito alto	23,3%	Se necessário tratar, não utilizar quimioterapia, dê preferência a terapias alvo ou inclusão em estudos clínicos

Adaptado de Hallek e Al-Sawaf 2021 (37)

Legenda: SG: sobrevida global; IPI-LLC: índice prognóstico internacional em leucemia linfocítica crônica.

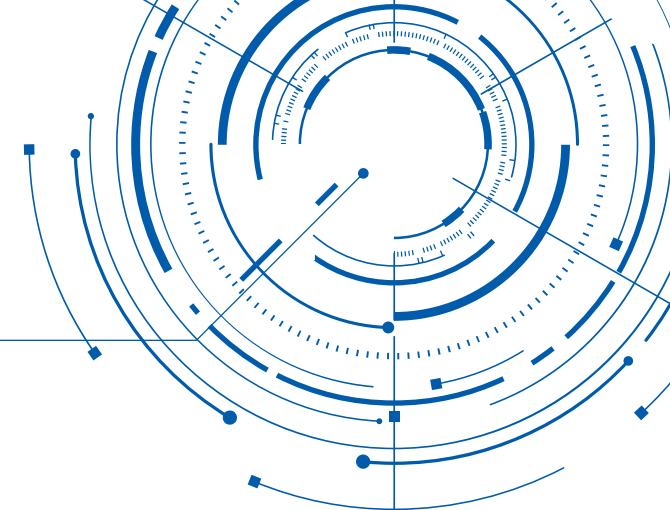
# Tratamentos disponíveis Saúde Suplementar (PTC)



De acordo com as DUTs e as bulas dos medicamentos, os esquemas disponíveis no sistema de saúde suplementar (SSS) para o tratamento da LLC em primeira linha são:

- Ibrutinibe em monoterapia (I mono);
- Ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (I+O);
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe (I+R);
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe e bendamustina (I+BR);
- Acalabrutinibe em monoterapia (A mono);
- Acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe (A+O);
- Fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR);
- Bendamustina em combinação com rituximabe (BR);
- Venetoclax em combinação com obinutuzumabe (V+O); e
- Obinutuzumabe em combinação com clorambucila (O+Clb).

# Tratamentos disponíveis Saude Suplementar (PTC)



## 2.4 Futuro do tratamento de pacientes com LLC

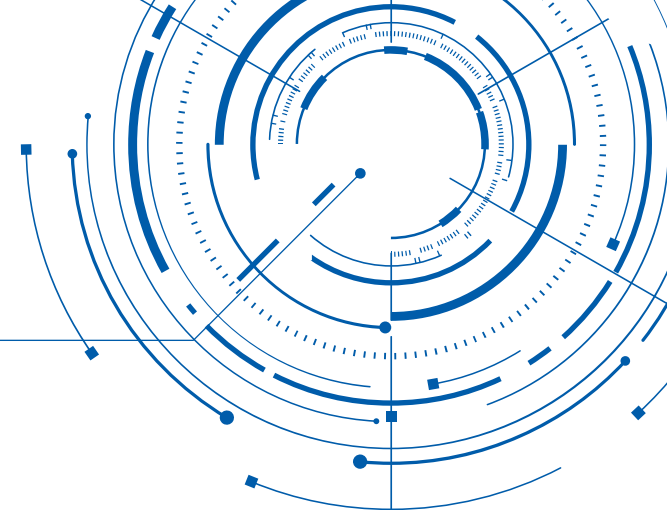
O surgimento das terapias-alvo mudou o curso do tratamento de pacientes com LLC (51,52). No entanto, há necessidade de novos regimes que oferecem uma opção de tratamento com duração fixa. O uso contínuo de longa duração das terapias está associado ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos e toxicidade (53).

Os regimes de quimioterapia, associados ou não a imunoterapia, como a fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR), são frequentemente associados a pior prognóstico e maior toxicidade quando administrados a pacientes idosos e/ou frágeis (60–62).

Embora FCR apresente bons resultados de eficácia no tratamento de pacientes *fit* com com IGHV mutado e jovens (60,63,64), os eventos adversos contribuem muito para a carga geral da doença, esgotando ainda mais a reserva de medula óssea e a capacidade de reconstituir a imunidade normal (65–67). No estudo CLL8, quase 80% dos pacientes com idade  $\geq 65$  anos tratados com FC/FCR tiveram pelo menos um EA de grau 3 ou 4 e >50% experimentaram toxicidades hematológicas (68).

O proponente ao justificar o tratamento em regime duração fixa (“novos regimes”) indica que as terapias de longa duração (aquelas atualmente cobertas) são associadas a resistência e toxicidade

## Necessidade não atendida (PTC)



Até então, não há disponíveis no SSS do Brasil regimes terapêuticos 100% orais com duração fixa e que estejam associados a ganhos significativos de SLP e SG, além de serem seguros e bem tolerados.

*A priori* a não cobertura de um esquema terapêutico específico não é justificativa de necessidade não atendida – o próprio proponente indica uma série de tratamentos já disponíveis, ainda que indique também que podem gerar toxicidade e resistência terapêutica

O Acalabrutinibe também é um inibidor da tirosina quinase (iBTK) e é coberto

*Para aceitar a afirmação é necessário estudo comparativo entre os dois esquemas terapêuticos considerando desfechos e segurança.*

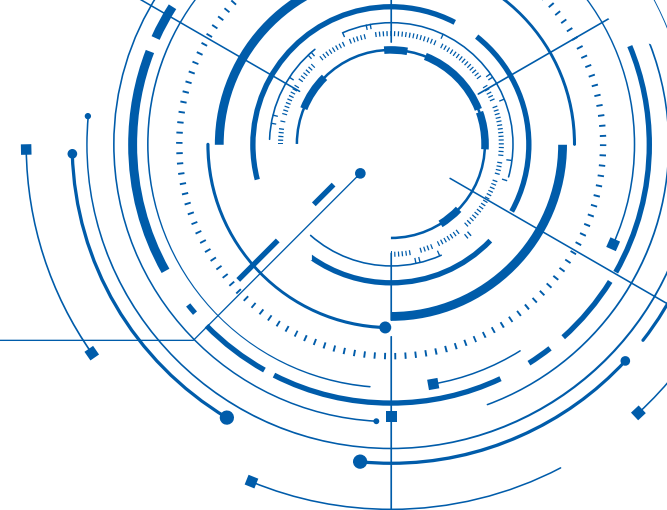
## Necessidade não atendida (PTC)

Acalabrutinibe, um iBTK de segunda geração, também demonstrou ser mais eficaz tanto no regime de monoterapia (A mono) quanto na combinação com obinutuzumabe (A+O) na comparação com O+Clb no estudo ELEVATE-TN (80). Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar o impacto da adição de obinutuzumabe a acalabrutinibe, com o objetivo de entender a relação de eficácia e toxicidade versus outras terapias alvo com dados de longo prazo. Uma análise post-hoc sugere que, embora A+O potencialmente melhore a SLP com relação a A mono (resultado sem significância estatística), também aumenta o número de EAs, incluindo infecções graves (80).

Proponente não apresentou estudos comparando os esquemas terapêuticos já cobertos e nova proposta de esquema terapêutico

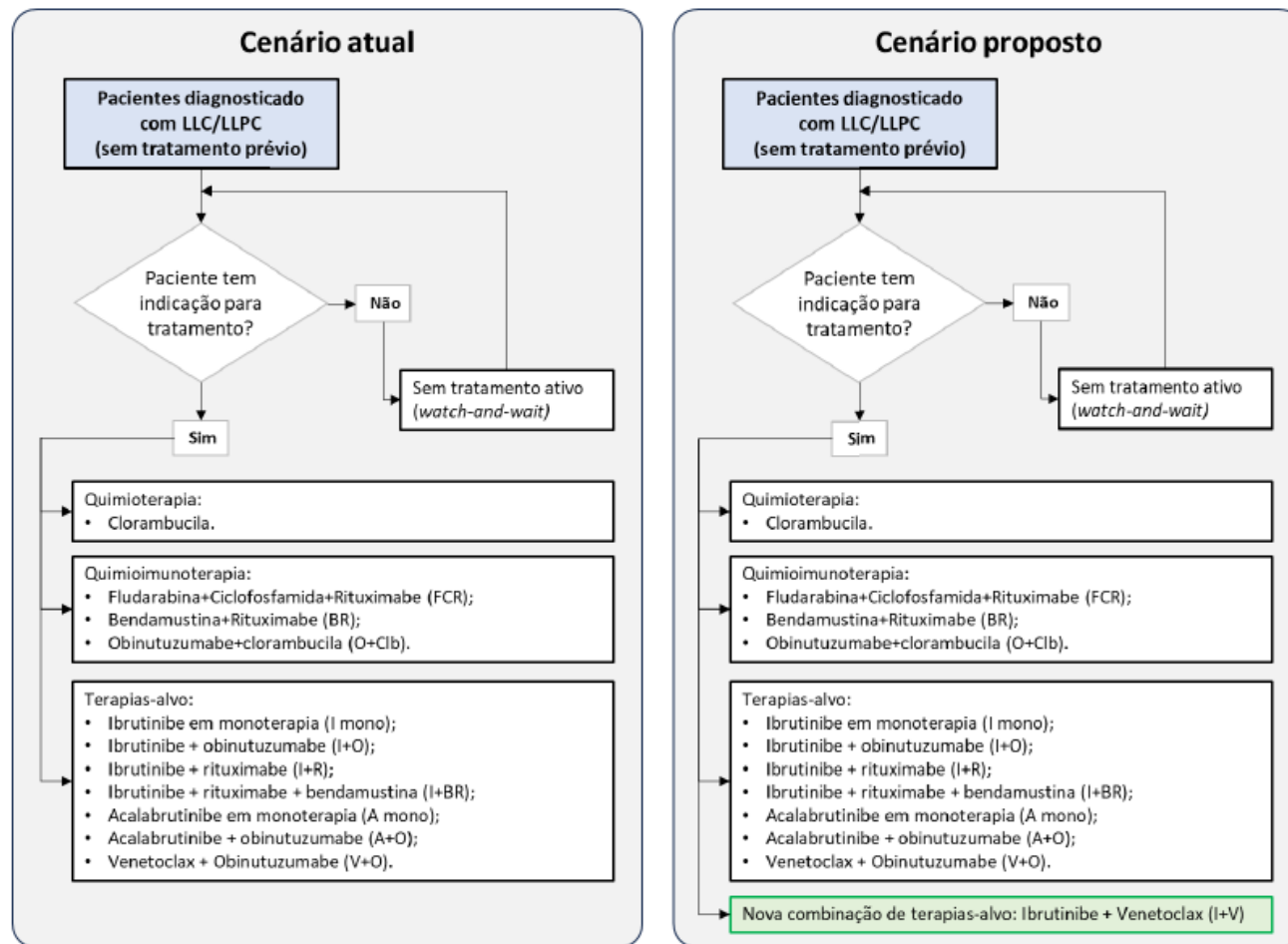
Proponente indica que esquema terapêutico coberto atual é pior que proposta – é preciso ECR para avaliar a afirmação

PTC de inclusão de cobertura do Acalabrutinibe (a frente) sugere o oposto a essa afirmação

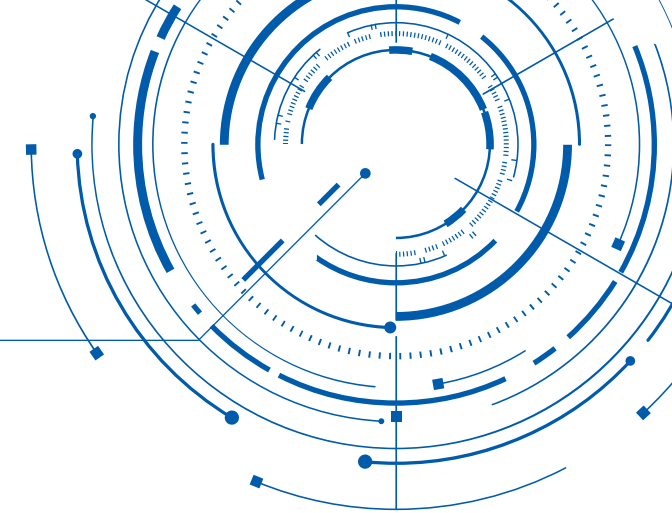


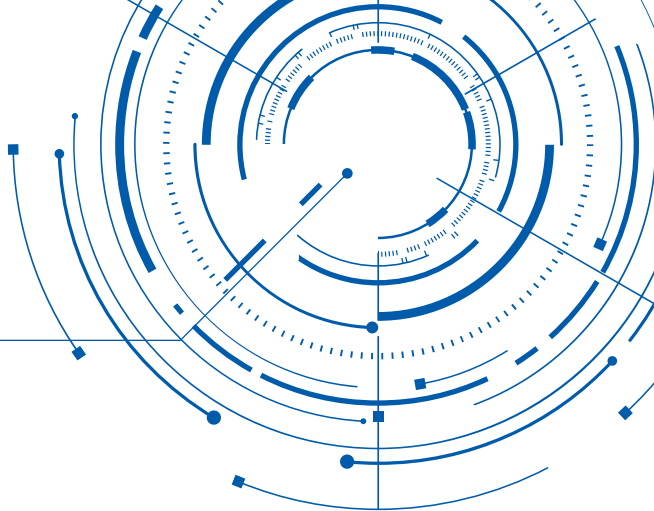
## Necessidade não atendida (PTC)

Figura 4. Fluxogramas da jornada do paciente nos cenários atual e proposto



*Não está claro qual é a necessidade não atendida.*





# PICO

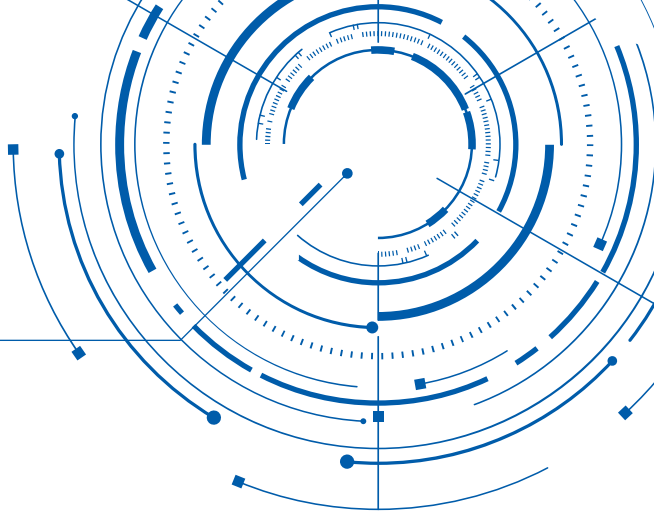
Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica em primeira linha de tratamento
I – Intervenção	Ibrutinibe + venetoclax
C – Comparação	Esquemas terapêuticos recomendados no sistema de saúde suplementar (ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe, clorambucila, ciclofosfamida, fludarabina, obinutuzumabe, bendamustina ou rituximabe) ou ausência de comparador
O – Desfechos	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, doença residual mínima, resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, tempo até o próximo tratamento, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos comuns, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse especial (por exemplo, síndrome de lise tumoral)
T - Tipo de Estudo	Estudos clínicos randomizados ou não, e revisões sistemáticas com metanálise

Proponente apresentou apenas ECR comparado com esquema terapêutico obinutuzumabe + clorambucila

**Questão de pesquisa:** O uso de ibrutinibe + venetoclax no tratamento da LLC em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado aos comparadores disponíveis no sistema de saúde suplementar?





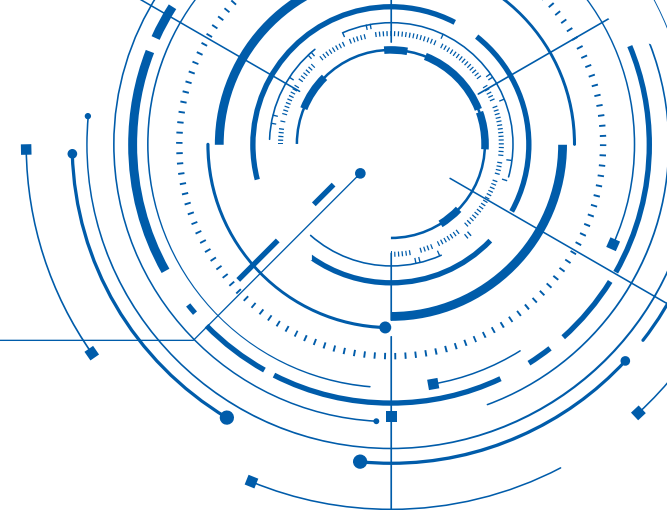
# Estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 7. Estudos selecionados para análise qualitativa.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
Niemann e cols, 2023 (102) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico com follow-up de 46 meses	Critérios de inclusão de acordo com Kater et al, 2022	I+V versus Clb+O	<u>SLP (mediana de tempo em meses)</u> I+V: Não alcançado Clb+O: 21,7 meses HR: 0,214 (IC 95%, 0,138–0,334; p<0,001)  <u>SG</u> HR: 0,487 (IC 95%, 0,262–0,907; p=0,021)  <u>Taxa de SLP (em 2 anos):</u> I+V: 93,0% Clb+O: 66,6%  <u>TTNT</u>  HR: 0,155 (IC 95%, 0,072–0,333]; p<0,001)
Kater e cols., 2022 (103) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico com follow-up de 27,7 meses	Pacientes com 65 anos de idade ou mais ou indivíduos de 18 a 64 anos de idade com uma pontuação na Escala Cumulativa de Avaliação de Doenças (CIRS) maior que 6 (as pontuações	I+V versus Clb+O	<u>SLP (mediana de tempo em meses)</u> I+V: Não alcançado Clb+O: 21,0 meses HR: 0,216 (IC 95%, 0,131 - 0,357; p<0,001)  <u>Taxa de SLP (em 24 meses):</u> I+V: 84,4% Clb+O: 44,1%  <u>Taxa de DRMi na MO (em 24 meses):</u> I+V: 55,7% Clb+O: 21,0%
Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
				p<0,001  <u>Taxa de DRMi após 3 meses*:</u> I+V: 51,9% Clb+O: 17,1%  <u>EAs graves:</u> I+V: 68,9% Clb+O: 67,6%

Comparadores:

Clb+O = Obinutuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1) + clorambucila



## Estudos incluídos na revisão sistemática

Munir e cols, 2023 (104) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico <i>follow-up</i> de 34,1 meses	Critérios de inclusão de acordo com Kater et al., 2022	I+V versus Clb+O	<u>SLP</u> I+V: NA Clb+O: 21,0 meses HR: 0,216 (IC 95%, 0,131 – 0,357; p<0,001)  <u>SG</u> HR: 0,76; IC 95%, 0,352 – 1,642; p < 0,484  <u>Taxa de SLP (30 meses)</u> I+V: 80,5% Clb+O: 35,8%  <u>TTNT</u> HR: 0,147 (IC 95%, 0,062 – 0,350; p < 0,0001)  <u>Taxa de DRMi na MO após 3 meses*</u> : I+V: 40,6% Clb+O: 7,6%
Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
Wierda e cols, 2021 (105) - Estudo CAPTIVATE	ECR de fase II, randomizado, multicêntrico <i>follow-up</i> de 31,3 meses	Pacientes com LLC sem tratamento prévio	I+V versus placebo‡	<u>Taxa de ILD após 1 ano</u> Ibrutinibe: 100,0% Placebo: 95,3%  <u>DRMi na MO</u> Ibrutinibe: 42% I+V: 66%
Tam e cols, 2022 (54) - Estudo CAPTIVATE	ECR de fase II, aberto, multicêntrico <i>follow-up</i> de 27,9 meses	Pacientes com LLC sem tratamento prévio	I+V	<u>Taxa de RC</u> I+V: 60% (IC 95%, 52-67)  <u>Taxa de SLP</u> I+V: 95% (IC 95%, 90-97)  <u>Taxa de SG</u> I+V: 98% (IC 95%, 94-99)  <u>EAs graves</u> I+V: 23%

Comparadores:

Clb+O = Obinutuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1) + clorambucila

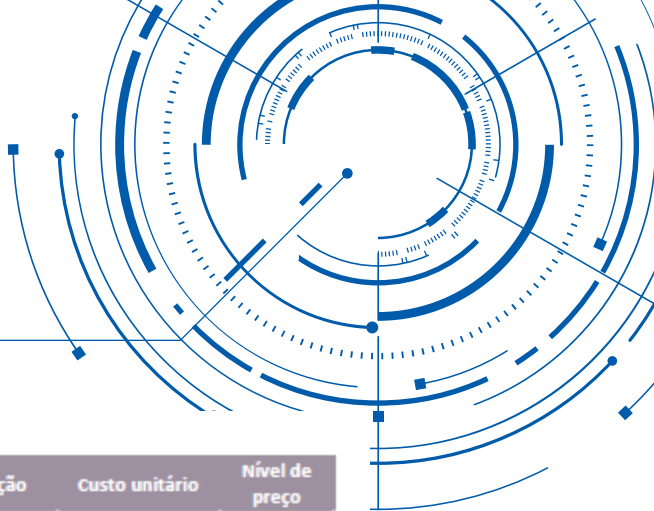
Placebo

# PTC Acalabrutinibe e ROL

- Apesar da mudança de paradigma no tratamento, ganhos de eficácia e bom perfil de tolerabilidade *versus* imunoterapia, o BTKi de primeira geração (ibrutinibe) está associado a eventos adversos (EAs) cardiovasculares, como hipertensão grau 3 e fibrilação atrial, ocorrência de sangramentos e descontinuação por EAs entre 10 a 30% nos estudos pivotais (1–6)
- Acalabrutinibe é um BTKi de segunda geração com melhor perfil de tolerabilidade o que pode estar relacionado ao fato de acalabrutinibe ter sido desenvolvido para ser mais seletivo e com menor ação *off target* em quinases com estrutura semelhante à BTK. (8)
- Para pacientes em primeira linha de tratamento, uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) demonstrou que acalabrutinibe e ibrutinibe apresentam mesma eficácia, sendo que acalabrutinibe possui um melhor perfil de tolerabilidade *vs* ibrutinibe (11). Esta mesma conclusão sobre a comparação da eficácia entre os dois inibidores de BTK foi encontrada em duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede avaliando as evidências para pacientes com LLC em primeira linha (76,77). Além disso, corrobora para este achado o estudo comparativo direto (*head to head*) entre acalabrutinibe e ibrutinibe no cenário de LLC recidivado/refratário.(12) Nesta

- Na análise econômica (apresentada em documento específico), o valor dos tratamentos de acalabrutinibe e ibrutinibe, calculados utilizando os preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é o mesmo, mas acalabrutinibe demonstrou economia de recursos quando considerado o manejo de EA grau III e IV com uma economia de R\$914.975 acumulada em cinco anos.
- A inclusão de acalabrutinibe representa então uma nova opção de BTKi para beneficiários, médicos e operadoras no sistema de saúde suplementar brasileiro com mesma eficácia, melhor perfil de tolerabilidade, menor taxa de descontinuação e mesmo custo de tratamento, podendo ter uma redução de custo de manejo de EAs *versus* ibrutinibe.

Acalabrutinibe	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) em primeira linha de tratamento. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>
	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) recidivada ou refratária. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>
	LCM - Linfoma de células do manto	Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>



# AES

Tabela 1. Posologia dos regimes de tratamento considerados na análise.

Regime	Medicamento	Forma farmacêutica	Administração	Duração	Dose
I+V	Ibrutinibe	Comprimido	Oral	15 ciclos	Ciclo 1 a 15: 420 mg/dia
	Venetoclax	Comprimido	Oral	12 ciclos	Ciclo 4 até 5: <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 20 mg/dia</li><li>Semana 2: 50 mg/dia</li><li>Semana 3: 100 mg/dia</li><li>Semana 4: 200 mg/dia</li><li>Semana 5: 400 mg/dia</li></ul> Ciclo 5 até 15: 400 mg/dia
Venetoclax + obinutuzumabe	Venetoclax	Comprimido	Oral	12 ciclos	Ciclo 1 até 2: início no dia 22 do ciclo 1 e término no dia 28 do ciclo 2 <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 20 mg/dia</li><li>Semana 2: 50 mg/dia</li><li>Semana 3: 100 mg/dia</li><li>Semana 4: 200 mg/dia</li><li>Semana 5: 400 mg/dia</li></ul> Ciclo 3 até 12: 400 mg/dia
	Obinutuzumabe	Solução injetável	IV	6 ciclos	Ciclo 1: <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 1000 mg</li><li>Semana 2: 1000 mg</li><li>Semana 3: 1000 mg</li></ul> Ciclo 2 até 6: 1000 mg no dia 1 de cada ciclo
Ibrutinibe monoterapia	Ibrutinibe	Comprimido	Oral	Tratar até progressão	420 mg por dia
Acalabrutinibe monoterapia	Acalabrutinibe	Comprimido ou cápsula	Oral	Tratar até progressão	200 mg por dia

Fontes: bulas de Imbruvica (16), Calquence (17,18), Venclexta (19) e Gazyva (20).

Tabela 3. Preço dos medicamentos considerados na análise.

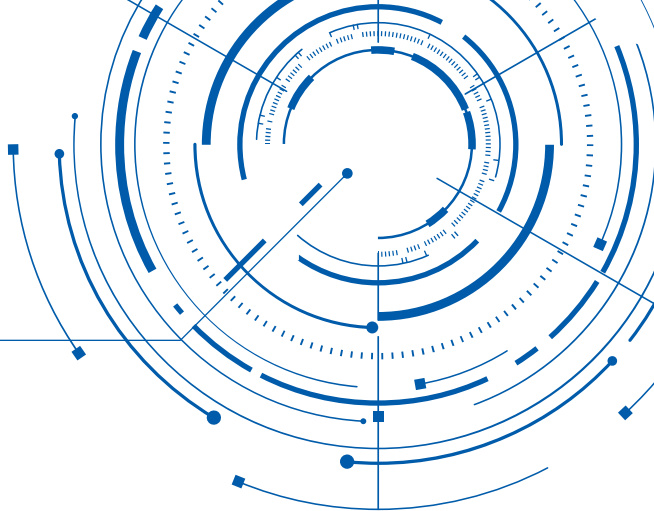
Medicamentos	Forma	Apresentação	Custo unitário	Nível de preço
Imbruvica® (ibrutinibe)	Comprimidos	420 mg x 30	R\$ 40.168,96*	PF 0%
Venclexta® (venetoclax)	Comprimidos	100 mg x 120	R\$ 46.341,30	PF 18%
Gazyva® (obinutuzumabe)	Solução injetável	1000 mg x 1	R\$ 26.694,36	PF 18%
Calquence Comprimidos® (acalabrutinibe)	Comprimidos	100 mg x 60	R\$ 27.226,27	PF 0%
Calquence® (acalabrutinibe)	Cápsulas	100 mg x 60	R\$ 40.168,96	PF 0%

Fonte: CMED (acessado em janeiro/2024) (23).  
\*O preço de Imbruvica na lista da CMED de janeiro de 2024 é R\$ 40.755,85. No entanto, se trata de preço em conformidade com ação judicial que já não é mais válida. Porém, a CMED ainda não ajustou a lista para refletir o preço anterior (pré-ação judicial). Por isso, no caso específico de Imbruvica, adota-se o preço referente a lista CMED de agosto de 2023.

Tabela 5. Custo de tratamento por ano.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
I mono	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 2.436.916,91
A mono	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 1.651.727,05
I+V	R\$ 886.652,24	R\$ 161.485,82	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.048.138,06
V+O	R\$ 667.735,39	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 667.735,39

Os resultados desta análise demonstram que o tratamento com I+V é menos custoso que os tratamentos que não utilizados atualmente na prática clínica em pacientes com LLC 1L no SSS.



# AES

Tabela 3. Preço dos medicamentos considerados na análise.

Medicamentos	Forma	Apresentação	Custo unitário	Nível de preço
Imbruvica® (ibrutinibe)	Comprimidos	420 mg x 30	R\$ 40.168,96*	PF 0%
Venclexta® (venetoclax)	Comprimidos	100 mg x 120	R\$ 46.341,30	PF 18%
Gazyva® (obinutuzumabe)	Solução injetável	1000 mg x 1	R\$ 26.694,36	PF 18%
Calquence Comprimidos® (acalabrutinibe)	Comprimidos	100 mg x 60	R\$ 27.226,27	PF 0%
Calquence® (acalabrutinibe)	Cápsulas	100 mg x 60	R\$ 40.168,96	PF 0%

Fonte: CMED (acessado em janeiro/2024) (23).  
\*O preço de Imbruvica na lista da CMED de janeiro de 2024 é R\$ 40.755,85. No entanto, se trata de preço em conformidade com ação judicial que já não é mais válida. Porém, a CMED ainda não ajustou a lista para refletir o preço anterior (pré-ação judicial). Por isso, no caso específico de Imbruvica, adota-se o preço referente a lista CMED de agosto de 2023.

Tabela 5. Custo de tratamento por ano.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
I mono	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 2.436.916,91
A mono	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 1.651.727,05
I+V	R\$ 886.652,24	R\$ 161.485,82	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.048.138,06
V+O	R\$ 667.735,39	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 667.735,39

Os resultados desta análise demonstram que o tratamento com I+V é menos custoso que os tratamentos que não utilizados atualmente na prática clínica em pacientes com LLC 1L no SSS.

No cálculo do proponente o esquema A mono (acalabrutinibe) tem custo final menor

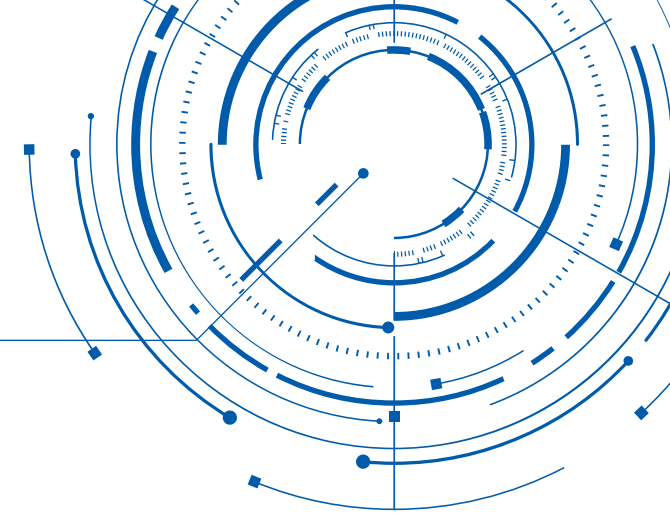
# AES – análise de custo utilidade

## 3.5. Intervenção e Comparador

A intervenção avaliada nesta análise é I+V, objeto desta PAR.

O comparador incluído nesta análise é O-Clb. O estudo GLOW, conforme já mencionado, avaliou a eficácia e segurança de I+V comparativamente a O-Clb, demonstrando que I+V é superior a O-Clb em termos de SLP e SG, além de ser uma terapia segura e bem tolerada (4,6,13).

Proponente não utiliza todos os comparadores disponíveis na saúde suplementar para análise



## Parecer

---

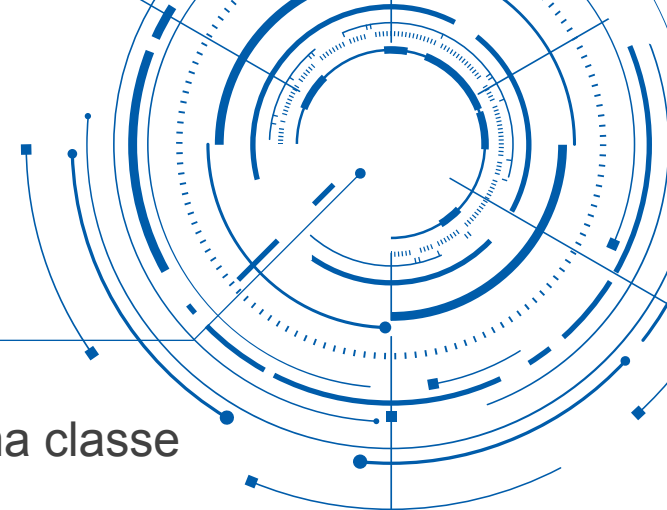
Considerando que existem opções terapêuticas para a doença inclusive na mesma classe terapêutica do proponente

Considerando que o proponente não apresentou ECR com comparadores equivalentes e já cobertos na saúde suplementar

Considerando que um dos medicamentos já cobertos e de mesma classe terapêutica tem custos menores que a tecnologia proposta

Considerando que há divergências de informação entre PTC de medicamentos já cobertos e os apresentados pelo proponente

Sugerimos não incluir o medicamento proposto e que o proponente reapresente a proposta com comparadores equivalentes







## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP

**31ª Reunião Técnica da COSAÚDE**
**16/07/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRE LUIZ SHINJI HAYATA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIEL HENRIQUE OLIVEIRA FONSECA	LEO PHARMA
18	EMILIA INOUE SATO	REPRESENTANTE DA SBR / AMB
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
21	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
22	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
23	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA TANAKA	ANS
25	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
26	GEORGINA CONCEIÇÃO TEIXEIRA DE SOUZA	ABRACE - ASSOCIAÇÃO BAIANA DE PESSOAS REUMÁTICAS
27	GRAZIELA BERNARDINO	GSK
28	GUILHERME MUZY	CRÔNICOS DO DIA A DIA
29	GUSTAVO BRAGA HALLAIS FRANÇA	CNS - REPRESENTANTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
30	HELGA REGINA BRESCIANI	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
31	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
32	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
33	JEANE MACHADO	ANS
34	JULIA SIMÕES CORRÊA GALENDI	NATS UB
35	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA - ABRSTA
36	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
37	LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
38	MARCOS	JNJ
39	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
40	MARIANA RODRIGUES GAZZOTTI	GSK
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
43	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
44	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
45	NELSON A MUSSOLINI	CNS
46	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX
47	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
48	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
49	RODOLFO STAICO	DANTE PAZZANESE
50	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE

53	THIAGO GODOY DE OLIVEIRA	MAPESOLUTIONS
54	THIAGO LUIZ BONFANTI WOLLINGER	MAPESOLUTIONS
55	THIAGO PINHEIRO CORRÊA	MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL
56	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
57	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	CNS