

PROCESSO N°: 33910.005730/2022-15

NOTA TÉCNICA N° 10/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

Interessado:

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

Registro ANS: DIRAD-DIPRO

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se de **Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF** que tem por objetivo apresentar as recomendações finais das propostas de atualização do Rol submetidas à discussão na Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, em sua 2ª Reunião Técnica, bem como o Relatório de Consolidação da Participação Social Ampliada (Consulta Pública n° 94/22 e Audiência Pública n° 20/22), apresentado e discutido na 4ª Reunião Técnica da COSAÚDE.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1. Conforme Resolução Normativa n° 470/21, que dispõe sobre o rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar, em seu art. 25:

"Art. 25 Concluída a análise das contribuições apresentadas durante a participação social, a DIPRO apresentará a Nota Técnica de Recomendação Final - NTRF, que será objeto de apreciação e deliberação da DICOL e deverá conter:

I - o relatório de consolidação das contribuições da participação social;

II - a recomendação final por acatar ou não acatar cada PAR; e

III - a versão final da minuta da resolução normativa que atualizará a lista de coberturas assistenciais obrigatórias e de diretrizes de utilização que compõem o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde."

2.2. Tendo em vista o exposto anteriormente, a presente NTRF trata de apresentar os itens I, II e III citados no art. 25 da RN n° 470/21.

2.3. Adicionalmente, visa apresentar o relatório final da COSAÚDE, conforme o §11° do art. 10 da Lei n° 9.656/98, que estabelece:

"Art. 10 ...

§11° O processo administrativo de que trata o § 7° deste artigo observará o disposto na [Lei n° 9.784, de 29 de janeiro de 1999](#), no que couber, e as seguintes determinações:

...

V - divulgação do relatório final de que trata o §3° do art. 10-D desta Lei da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar..." (Incluído pela Lei n° 14.307, de 2022)."

2.4. Nesse contexto, vale elucidar que a NOTA TÉCNICA N° 2/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO (Doc. SE3351840), Nota Técnica de Recomendação Preliminar - NTRP, teve por objetivo apresentar as recomendações preliminares relativas às propostas de atualização do rol conforme disposto no Quadro 1.

Quadro 1 - Recomendações preliminares para submissão à participação social ampliada

N° Protocolo	Nome da tecnologia	Indicação	Recomendação preliminar
2021.2.000035	Risanquizumabe	Tratamento da psoríase moderada a grave	Favorável à incorporação
2021.2.000036	Brigatinibe	Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático	Favorável à incorporação
2021.2.000040	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento do câncer colorretal metastático	Favorável à incorporação
2021.2.000044	Levomalato de cabozantinibe	Tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC)	Desfavorável à incorporação
2021.2.000042	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento do câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica	Favorável à incorporação
2021.2.000037	Erdafitinibe	Tratamento do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático	Desfavorável à incorporação
2021.2.000043	Venetoclax	Tratamento da leucemia linfocítica crônica	Favorável à incorporação

2.5. Dessa forma, considerando a previsão de fluxo contínuo de submissão e análise das

Propostas de Atualização do Rol - PAR, contida na RN nº 470, de 2021, os prazos para conclusão do processo de cada PAR previstos nos §§7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656/1998, incluídos pela Lei nº 14.307/2022 e considerando concluídas as etapas de análise de elegibilidade, de análise técnica e de discussões técnicas no âmbito da COSAÚDE, além das etapas de recomendação inicial, de consulta pública e de audiência pública, serão apresentados a seguir os resultados da participação social ampliada e as recomendações finais das propostas de atualização do Rol das tecnologias descritas no Quadro 1.

3. RELATÓRIO DE CONSOLIDAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES DA PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

Audiência Pública nº 20/2022

3.1. Em cumprimento ao disposto no art. 10, parágrafo 11, inciso IV, da Lei nº 9.656/1998, alterada pela Lei nº 14.307/2022, em 29 de março de 2022 foi realizada, de forma virtual, via plataforma Microsoft Teams, a Audiência Pública nº 20 sobre as recomendações preliminares de não incorporação no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde das seguintes tecnologias: (1) levomaltato de cabozantinibe para o tratamento do carcinoma hepatocelular - CHC (UAT 10); e (2) erdafitinibe para o tratamento do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (UAT 13), conforme publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 52, Seção 3, pág 140, em 17 de março de 2022 (Doc. SEI 23398607).

3.2. O conteúdo integral da Audiência Pública nº 20 está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora), e o correspondente relatório da Audiência Pública encontra-se no documento SEI 23767416.

Consulta Pública nº 94/2022

3.3. A Consulta Pública nº 94/2022 (CP nº 94/22) foi realizada no período de 11 a 30 de março de 2022, conforme publicação retificada no Diário Oficial da União (DOU) nº 49, Seção 1, pág. 96, 14 de março de 2022 (Doc. SEI 23376655).

3.4. A CP nº 94/22 teve como objetivo receber contribuições acerca das recomendações preliminares relacionadas às propostas de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, em atendimento ao disposto no art. 24 da Resolução Normativa - RN nº 470, de 9 de julho de 2021, que dispõe sobre o rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

3.5. Assim sendo, a CP submeteu à participação social ampliada os Relatórios Preliminares resultantes da 2ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE, com base na Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, alterada pela Lei nº 14.307, de 3 de março de 2022, em seu artigo 10, parágrafo 11º, inciso III, e no art. 10 da Resolução Normativa nº 474/2021.

3.6. A documentação referente à CP nº 94/22 encontra-se disponível para consulta na página da ANS, www.gov.br/ans, no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-cp-no-94-tem-como-objetivo-receber-contribuicoes-para-a-revisao-lista-cobertura-planos-saude>

3.7. Cidadãos, representantes de setores especializados da sociedade, como sociedades científicas, entidades profissionais, universidades, institutos de pesquisa, assim como representantes do setor regulado encaminharam sugestões e comentários por meio do endereço eletrônico mencionado acima, através do preenchimento de formulário disponível na página da ANS.

3.8. O presente relatório 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.

3.9. No que se refere ao panorama geral da CP, foram recepcionadas 1.323 contribuições referentes ao conjunto de tecnologias analisadas pela equipe da ANS, discutidas na 2ª Reunião Técnica da COSAÚDE e objeto de Recomendação Técnica Preliminar quanto à incorporação no Rol, conforme disposto no Quadro 2.

Quadro 2 - Recomendações Preliminares e Quantitativo de Contribuições (CP nº 94/22)

Nº Protocolo	Unidade de Análise Técnica (UAT)	Nome da tecnologia	Indicação	Recomendação preliminar (RP)	Número de contribuições (CP 94/22)	Número de contribuintes que concordaram com a RP	Número de contribuintes que discordaram da RP	Número de contribuintes que concordaram / discordaram parcialmente
2021.2.000035	7	Risanquizumabe	Tratamento da psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contra-indicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) em pacientes adultos.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento biológico risanzumabe para psoríase, na Diretriz de Utilização - DUT nº 65 do procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA", subitem Psoríase (65.5)	175	171	3	1
2021.2.000036	8	Brigatinibe	Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do brigatinibe para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".	39	37	2	-
2021.2.000040	9	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento do câncer colorretal metastático previamente tratado com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina + cloridrato de tipiracila para câncer colorretal metastático, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Câncer colorretal: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina + cloridrato de tipiracila para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base	549	538	2	9

				de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR.”				
2021.2.000044	10	Levomalato de cabozantinibe	Monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento antineoplásico oral levomalato de cabozantinibe para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC ou HCC) em adultos previamente tratados com tosilato de sorafenibe, na Diretriz de Utilização - DUT n° 64 do procedimento “TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER”.	30	5	25	-
2021.2.000042	12	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, na Diretriz de Utilização - DUT n° 64 do procedimento “TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER”.	331	328	3	-
2021.2.000037	13	Erdafitinibe	Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento antineoplásico oral erdafitinibe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	109	2	98	9
2021.2.000043	15	Venetoclax	Tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.	Favorável a incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral venetoclax, em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha de tratamento, na Diretriz de Utilização - DUT n° 64 do procedimento “TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER”.	90	86	1	3
TOTAL					1.323	1.167	134	22

3.10. Após a análise das contribuições recebidas, foram elaborados relatórios para cada tecnologia submetida, com o objetivo de obter uma visão geral das contribuições, realizar uma análise quantitativa e qualitativa, levantar os principais argumentos apresentados e analisar as contribuições mais relevantes e com o potencial de resultar em mudança de recomendação.

3.11. Os relatórios de análise das contribuições da Consulta Pública n° 94/22, para cada tecnologia supracitada, encontram-se anexados ao presente processo (Docs. SEI23566330, 23566332, 23566336, 23566344, 23566347, 23566355 e 23566357).

4. RELATÓRIO DA REUNIÃO COSAÚDE PÓS CONSULTA PÚBLICA N° 94/22 - 4ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

4.1. Nos dias 19 e 20 de abril de 2022, foi realizada a 4ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, para a discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n° 94/22, em relação à proposta de atualização do Rol para os medicamentos: risanquizumabe (UAT 07); brigatinibe (UAT 08); trifluridina + cloridrato de tipiracila (UAT 09); levomalato de cabozantinibe (UAT 10); trifluridina + cloridrato de tipiracila (UAT 12); erdafitinibe (UAT 13); e venetoclax (UAT 15).

4.2. A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, §3º, da Lei n° 9.656/98, incluído pela Lei n° 14.307/22, e seu conteúdo integral está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

4.3. A área técnica da ANS apresentou os relatórios de análise das contribuições da consulta pública para as propostas de atualização do Rol (Docs. SEI 23566330, 23566332, 23566336, 23566344, 23566347, 23566355 e 23566357).

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

4.5. Por fim, durante a reunião foram elaborados os relatórios finais da COSAÚDE para as sete tecnologias analisadas, os quais se encontram apensados ao presente processo (Docs. SEI 23689556, 23690220, 23690569, 23690745, 23690803, 23690854 e 23690899). Não houve alteração das recomendações iniciais para as sete tecnologias apresentadas, como será demonstrado a seguir.

5. RECOMENDAÇÃO FINAL

5.1. Por todo o exposto, após análise técnica das tecnologias, consolidação das contribuições advindas da Consulta Pública n° 94/22 e Audiência Pública n° 20/22, bem como ampla discussão na Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, antes e após a participação social ampliada, durante as 2ª e 4ª Reuniões Técnicas da COSAÚDE, o Quadro 3 consolida as recomendações finais relativas às propostas de atualização do rol, Diretrizes de Utilização (DUTs), quando aplicável, e motivação.

Quadro 3 - Recomendações finais, Diretrizes de Utilização e Motivação

N° Protocolo	Unidade de Análise Técnica	Nome da tecnologia	Indicação	Recomendação preliminar	Recomendação Final	DUT Final	Motivação para a Recomendação Final
--------------	----------------------------	--------------------	-----------	-------------------------	--------------------	-----------	-------------------------------------

	(UAT)						
2021.2.000035	7	Risanquizumabe	<p>Tratamento da Psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contra-indicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) em pacientes adultos.</p>	<p>Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento biológico risanquizumabe para psoríase, na Diretriz de Utilização - DUT nº 65 do procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA", subitem Psoríase (65.5).</p>	<p>Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento biológico risanquizumabe para psoríase, na Diretriz de Utilização - DUT nº 65 do procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA", subitem Psoríase (65.5).</p>	<p>DUT 65. TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA 65.5 PSORÍASE Cobertura obrigatória dos medicamentos Adalimumabe, Etanercepte, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe, Ustequinumabe ou Risanquizumabe para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contra-indicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a. Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10; b. Acometimento superior a 10% da superfície corporal; c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10; d. Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; e. Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; f. Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.</p>	<p>Os três ensaios clínicos randomizados utilizados na análise de evidências demonstram superioridade do Risanquizumabe em comparação ao placebo e ao Ustequinumabe no que diz respeito aos desfechos relevantes para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave incluindo perfil de segurança. Em relação à análise econômica o Risanquizumabe se apresentou custo-efetivo em relação a 5 de seus 7 comparadores. Os estudos apontam para uma economia de recursos para a saúde suplementar com a incorporação da tecnologia.</p>
2021.2.000036	8	Brigatinibe	<p>Tratamento do Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.</p>	<p>Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral brigatinibe para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".</p>	<p>Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral brigatinibe para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Câncer de pulmão: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral brigatinibe para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer</p>	<p>DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: brigatinibe. Localização: pulmão. Indicação: primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).</p>	<p>Os resultados da comparação indireta, considerando os medicamentos constantes no Rol para a mesma indicação, sugerem que brigatinibe pode ser superior ao crizotinibe no aumento da sobrevida livre de progressão, porém nenhum benefício significativo foi observado quando comparado ao alectinibe. Para a sobrevida global e eventos adversos, as estimativas foram imprecisas, indicando nenhuma diferença significativa em todas as comparações envolvendo brigatinibe. Os estudos econômicos apontam para a redução de custo no tratamento na</p>

					de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+)"		documentos na comparação entre brigatinibe e crizotinibe.
2021.2.000040	9	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento do câncer colorretal metastático previamente tratado com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina + cloridrato de tipiracila para câncer colorretal metastático, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Câncer colorretal: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina + cloridrato de tipiracila para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR."	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para câncer colorretal metastático, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Câncer colorretal: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR."	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: trifluridina mais cloridrato de tipiracila Localização: colorretal Indicação: Cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR.	A evidência disponível sobre eficácia e segurança do FTD/TPI para câncer colorretal metastático é baseada em uma metanálise de três ensaios clínicos randomizados com certeza da evidência moderada para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão e de baixa certeza para eventos adversos e para eventos adversos graves. As evidências robustas aliadas a um cenário de necessidade não atendida, motivam a recomendação favorável à incorporação.
2021.2.000044	10	Levomalato de cabozantinibe	Monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento antineoplásico oral levomalato de cabozantinibe para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC ou HCC) em adultos previamente tratados com sorafenibe, na	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento antineoplásico oral cabozantinibe para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC ou HCC) em adultos previamente tratados com sorafenibe, na	Não se aplica.	Há apenas um ensaio clínico de cabozantinibe em comparação com placebo (CELESTIAL), no qual o medicamento foi superior, com eventos adversos manejáveis. A certeza da evidência foi moderada para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Atualmente, todos os estudos de medicamentos para esta indicação de HCC são comparações com placebo. Assim, os dados comparativos entre as intervenções disponíveis no Rol provêm de meta-análises indiretas, por meio de análises estatísticas, que podem ter limitações próprias. Para os

			tosilato de sorafenibe.	Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".	sorafenibe, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".		propriedades e os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, a certeza da evidência varia de baixa a muito baixa. As elevadas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) - R\$ 1,4 milhões por AVAQ e R\$ 903 mil por AVG na comparação com regorafenibe, associadas à fragilidade das evidências científicas e à disponibilidade de tecnologias alternativas no Rol, motivam a recomendação final para não incorporação.
2021.2.000042	12	Trifluridina + cloridrato de tipiracila	Tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.	Favorável à incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".	Favorável a incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Câncer gástrico: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada."	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI). Localização: estômago. Indicação: pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada.	As evidências sobre a efetividade e segurança da trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) em terceira linha para o tratamento de pacientes com câncer gástrico metastático são baseadas em um ECR (com baixo de risco de viés) comparado ao placebo, o qual demonstrou benefícios em termos de ganho estatisticamente significativo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão e pouca ou nenhuma diferença na frequência de eventos adversos graves. As evidências robustas aliadas a um cenário de necessidade não atendida, motivam a recomendação favorável à incorporação.
			Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento	Desfavorável à incorporação. Recomendar a não incorporação do medicamento		A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do erdafitinibe para tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou

2021.2.000037	13	Erdafitinibe	Tratamento de tumores localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	antineoplásico oral erdafitinibe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	antineoplásico oral erdafitinibe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.	Não se aplica	metastático com alterações no FGFR e tratados previamente com quimioterapia é baseada em um estudo clínico de fase II, envolvendo 99 pacientes, sem grupo comparador e classificado como risco de viés sério. Estes critérios metodológicos geram grandes incertezas na confiança dos resultados, sendo que a qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa para todas as comparações e desfechos avaliados. Todos esses fatores aliados motivaram a recomendação de não incorporação da tecnologia.
2021.2.000043	15	Venetoclax	Tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.	Favorável a incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral venetoclax, em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em primeira linha de tratamento, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER"	Favorável a incorporação. Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral venetoclax, em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha de tratamento, na Diretriz de Utilização - DUT nº 64 do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER"	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: venetoclax Localização: leucemia linfocítica crônica (LLC) Indicação: em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha de tratamento.	No ensaio clínico randomizado fase 3, aberto (CLL14), Venetoclax + obinutuzumabe (V+O) na comparação com clorambucil + obinutuzumabe reduziu o risco de progressão da doença em 47% a 78% (certeza de evidência MODERADA). V+O aumentou a chance de resposta global em 2,3 vezes e a chance de doença residual mínima indetectável em 2,6 a 16,0 vezes (certeza de evidência ALTA). Mostrou-se uma medicação com bom perfil de segurança, visto que a descontinuação devido a evento adverso e frequência de pacientes com evento adverso de qualquer grau foi similar entre os grupos. Além dos benefícios clínicos, os estudos econômicos sugerem economia para a saúde suplementar com a incorporação da tecnologia.

6. VERSÃO FINAL DA MINUTA DA RESOLUÇÃO NORMATIVA

6.1. A versão final da minuta de resolução normativa encontra-se anexada ao presente processo (Doc. SEI 23699566).

7. CONCLUSÃO

7.1. 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 94/22 e Audiência Pública nº 20/22;**
- Apreciação e deliberação quanto às Recomendações Finais desta área técnica, referentes às Propostas de Atualização do Rol tratadas nas Unidades de Análise Técnica (UATs) números 07, 08, 09, 10, 12, 13 e 15, bem como da versão final da minuta da resolução normativa - RN, que atualizará o rol de procedimentos e eventos em saúde.**

7.2. À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cecília de Sa Campello Faveret, Coordenador(a) de Avaliação Econômica em Saúde**, em 29/04/2022, às 16:34, 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 **MARLY D ALMEIDA PIMENTEL CORREA PEIXOTO, Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Substituto)**, em 29/04/2022, às 16:38, 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 29/04/2022, às 17:30, 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 **Carlos Eduardo Menezes De Rezende, Coordenador(a) de Gestão de Tecnologias em Saúde**, em 05/05/2022, às 11:47, 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 **23699085** e o código CRC **B62E6E8E**.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	07
Tecnologia em saúde	Risanquizumabe
Indicação de uso	Psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) em pacientes adultos.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Abbvie Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento Risanquizumabe, indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), em pacientes adultos.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	168	96,00%
Discordo da recomendação preliminar	6	3,43%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,57%
Total Geral	175	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	53	30,29%
Paciente	26	14,86%
Interessado no tema	24	13,71%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	21	12,00%
Outro	15	8,57%

Conselho Profissional	14	8,00%
Empresa/Indústria	4	2,29%
Consultoria	3	1,71%
Sociedade médica	3	1,71%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	3	1,71%
Operadora	2	1,14%
Grupos/associação/organização de pacientes	2	1,14%
Órgão de defesa do consumidor	2	1,14%
Entidade representativa de operadoras	1	0,57%
Prestador	1	0,57%
Instituição acadêmica	1	0,57%
Total Geral	175	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Medicamento eficaz;
- Melhora da qualidade de vida;
- Ampliação das opções terapêuticas;
- Medicamento seguro;
- Sustentabilidade do setor (medicamento custo-efetivo).

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Ampliação das opções terapêuticas Medicamento eficaz e seguro	<p>“Apesar da recente introdução de novos tratamentos biológicos no manejo da psoríase, muitos pacientes continuam com necessidades não atendidas.”</p> <p>“O medicamento risanquizumabe é mais uma alternativa terapêutica para quem possui doença avançada. Por ser tratar de uma doença crônica e sistêmica quando o paciente já tem a forma grave vai necessitar ao longo da sua vida do tratamento de mais que um biológico.”</p> <p>“Superioridade comprovada através de estudos de comparação direta com 3</p>	<p>Considerando o complexo manejo da psoríase, é importante que o arsenal terapêutico seja variado tanto no tratamento convencional quanto no tratamento com imunobiológicos. O Rol já prevê a cobertura para os imunobiológicos adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional.</p> <p>Assim, a incorporação do risanquizumabe ao Rol seria mais uma opção terapêutica que, considerando as</p>

	<p>medicamentos representantes das principais classes terapêuticas no tratamento da psoríase moderada a grave."</p> <p>"O medicamento risanquizumabe tem alta eficácia, segurança e efeito sustentado para psoríase."</p>	<p>evidências científicas apresentadas, representa uma opção eficaz e segura no tratamento da psoríase moderada a grave refratária ao tratamento convencional.</p>
<p>Sustentabilidade do setor (medicamento custo-efetivo)</p>	<p>"A análise de custo-utilidade apresentada à ANS identificou uma dominância de risanquizumabe em relação a cinco dos sete comparadores (medicamentos imunobiológicos já incorporados no ROL), e obteve um cenário de maior custo e maior efetividade/utilidade em relação aos outros dois. Além disso, segundo o modelo de impacto orçamentário apresentado, risanquizumabe tende a gerar economia ao sistema de saúde suplementar."</p> <p>"o risanquizumabe é o medicamento biológico de maior eficácia no tratamento da psoríase, e além de todo perfil de eficácia e segurança demonstrado através dos estudos head to head e metanálises em rede, a droga em questão vai de encontro a sustentabilidade do sistema de saúde, uma vez que se enquadra entre os 3 medicamentos biológicos com menor custo anual de tratamento."</p>	<p>Na avaliação econômica enviada pelo proponente e analisada pela ANS o risanquizumabe se apresentou custo-efetivo em relação a 5 de seus 7 comparadores, e gerou economia como estimativa para o impacto orçamentário incremental.</p>
<p>Melhora da qualidade de vida</p>	<p>"A posologia é cômoda e a aplicação simples. Tenho tido resultados sensacionais em meus pacientes e todos eles</p>	<p>Os imunobiológicos cobertos se utilizam de diferentes vias de ação permitindo o manejo da indicação de uso a partir das</p>

	<p>apresentaram uma mudança significativa em suas vidas com ganho em qualidade!”</p> <p>“Outro ponto muito importante pelos pacientes e que impacta na adesão é a comodidade posológica de ter apenas sua utilização a cada três meses.”</p>	<p>características dos pacientes, da doença e das terapias prévias utilizadas.</p> <p>A incorporação do risanquizumabe como mais uma opção aumenta o arsenal terapêutico disponível, possibilitando lidar melhor com casos difíceis, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.</p>
Diretriz de utilização	<p>“... a incorporação do medicamento Risanquizumabe, seja restrita a pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando: Houver falha terapêutica/intolerância após tratamento prévio com agentes imunossupressores ou imunobiológicos; ou Houver acometimento de áreas cruciais do corpo (por exemplo, mãos, pés, rosto, pescoço, couro cabeludo, genitais/virilha, áreas intertriginosas); ou A doença atingir pelo menos 10% da área de superfície corporal (ASC); Houver pelo menos 3% da ASC afetada e o membro apresentar uma resposta inadequada ou de intolerância à fototerapia (por exemplo, UVB, PUVA); ou O paciente apresenta uma razão clínica que contraindiquem o tratamento farmacológico com metotrexato, ciclosporina e acitretina; Ressalta-se ainda, que o tratamento deverá ser interrompido, caso não haja resposta satisfatória em até 16 semanas de tratamento (AETNA, NICE e CONITEC).”</p>	<p>A DUT - diretriz de utilização nº 65 determina as regras para que, dentro da indicação de uso proposta, o médico possa fazer as melhores escolhas considerando as opções existentes e as características específicas de cada paciente.</p> <p>Segundo a DUT nº 65 a cobertura é dada a pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10; Acometimento superior a 10% da superfície corporal; Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10; Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento

		convencional, associada a DLQI superior a 10.
--	--	---

4.2. Outras considerações:

Do total das 175 contribuições, 10 não estavam se referindo ao risanquizumabe, mas sim a outras tecnologias em saúde analisadas para possível incorporação ao Rol da ANS.

Do total das 6 contribuições classificadas como discordantes da recomendação preliminar, ao analisar os textos das contribuições percebemos que na verdade 3 eram opiniões que concordavam com a recomendação preliminar de incorporação do risanquizumabe, 1 era contra o processo de atualização do rol como um todo e somente 2 de fato discordaram da recomendação preliminar.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	08
Tecnologia em saúde	Brigatinibe
Indicação de uso	Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Takeda Pharma Ltda., visando a incorporação do medicamento Brigatinibe indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	36	92,31%
Discordo da recomendação preliminar	3	7,69%
Total Geral	39	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	10	25,64%
Profissional de saúde	6	15,38%
Outro	5	12,82%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4	10,26%
Interessado no tema	4	10,26%
Paciente	2	5,13%

Órgão de defesa do consumidor	2	5,13%
Prestador	1	2,56%
Entidade representativa de operadoras	1	2,56%
Grupos/associação/organização de pacientes	1	2,56%
Sociedade médica	1	2,56%
Empresa/Indústria	1	2,56%
Operadora	1	2,56%
Total Geral	39	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Brigatinibe mostrou-se superior em comparação ao crizotinibe e similar eficácia em relação ao alectinibe, apresentando ganhos na sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta completa e anos de vida com qualidade;
- Brigatinibe demonstra ter segurança similar ao alectinibe e ao crizotinibe no tratamento do CPNCP ALK+;
- Brigatinibe mostrou ser custo efetivo em relação às terapias alvo hoje disponíveis no rol da ANS para o tratamento do CPNCP ALK+, o que pode contribuir com a sustentabilidade financeira, redução da necessidade de judicialização e a disponibilidade de acesso a terapias de alto custo a todos os pacientes com acesso ao sistema de saúde suplementar;
- A ampliação do arsenal com terapias alvo para o tratamento do CPNPC demonstra ser um grande avanço devido à possibilidade de personalização do tratamento, promovendo a melhora de desfechos clínicos importantes ao paciente.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Melhora dos desfechos clínicos	<p>“O brigatinibe em relação a SLP, apresentou superioridade incontestável. Mostrou-se ter benefício exuberante na taxa de resposta. O brigatinibe é uma terapia-alvo com ganhos de eficácia e segurança em relação ao tratamento-padrão até então, proporcionando melhora do quadro do paciente.”</p> <p>“Além disso, os estudos são consistentes com as recomendações, melhorando a</p>	<p>As evidências disponíveis demonstraram que o brigatinibe resulta em ganhos de sobrevida livre de progressão e melhora da taxa de resposta completa quando comparado ao crizotinibe.</p> <p>Em termos de tempo para a piora da qualidade de vida, o brigatinibe demonstrou proporcionar benefício aos pacientes quando comparado aos que utilizaram crizotinibe. Não há estudos, até o momento desta demanda, avaliando qualidade de vida com o uso do alectinibe quando</p>

	<p>qualidade de vida desses pacientes. Assim, controlar a doença e evitar sua progressão, tanto sistemicamente quanto na forma de doença intracraniana, são imperativos para o melhor cuidado do paciente com CPNPC ALK, representando desfechos clinicamente relevantes neste contexto.”</p>	<p>comparado ao brigatinibe ou crizotinibe.</p>
<p>Similaridade em relação a eficácia e segurança em comparação com outras terapias alvo para ALK já disponíveis no rol</p>	<p>“Considerando a nova metanálise conduzida pela parecerista da ANS no RAC da UAT 8 – brigatinibe, por não haver ECRs head-to-head em pacientes com CPNPC não tratados previamente com inibidor de ALK que comparem brigatinibe vs. alectinibe, reforçamos que os resultados encontrados corroboram não haver diferença significativa de eficácia em termos de SLP, SG e taxa de resposta completa e de segurança, em termos de eventos adversos e eventos adversos graves, entre brigatinibe e alectinibe.”</p>	<p>As evidências disponíveis demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre usar brigatinibe quando comparado ao alectinibe para os desfechos sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de reposta.</p> <p>Em relação ao perfil de segurança, também não foi observado, mediante as evidências disponíveis, diferença estatisticamente significativa para a incidência de eventos adversos graves e eventos adversos gerais para a comparação brigatinibe <i>versus</i> alectinibe</p> <p>Também, mediante evidências disponíveis, não há diferença estatisticamente significativa entre usar brigatinibe quando comparado ao crizotinibe na sobrevida global e na incidência de eventos adversos (gerais e os graves).</p>
<p>Acesso ao medicamento e ampliação do arsenal terapêutico.</p>	<p>“O brigatinibe é um tratamento muito caro e de difícil realização quando se tem que ir no hospital. Pessoas com câncer normalmente são de baixa renda e não tem como fazer tratamento particular.”</p> <p>“Também, a inclusão do brigatinibe gerará um cenário de acesso equânime entre as três tecnologias, contribuindo para a competitividade e sustentabilidade do setor, uma vez que brigatinibe é a opção</p>	<p>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. Portanto, a decisão de incorporar uma tecnologia não se baseia</p>

	<p>menos custosa (5% e 15% menor custo versus alectinibe e crizotinibe, respectivamente), por ciclo de tratamento, entre os ALK TKIs”. “Sua incorporação ao Rol representa uma opção adicional no tratamento do CPNPC ALK que pode contribuir com maior competitividade do setor, sustentabilidade financeira e maior gama de opção aos pacientes e profissionais de saúde”.</p> <p>“Ademais, a incorporação de novas tecnologias tem a tendência de aumentar a competição no mercado, levando a um estímulo para possível redução de custos e desenvolvimento de novas drogas que possam trazer mais benefícios”.</p>	<p>exclusivamente na questão financeira.</p>
<p>Proposta de DUT</p>	<p>“Dado que tanto crizotinibe quanto alectinibe possuem a mesma DUT no Rol (15), reforçamos nossa sugestão de texto de DUT para brigatinibe, conforme submetida no FormRol, para o “Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK)”</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>
<p>Outros aspectos</p>	<p>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à</p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº</p>

	<p>garantia da saúde do consumidor.”</p> <p>“Além disso, o "fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor”.</p>	<p>465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p>
--	--	---

4.2. Outras considerações:

Entre as 39 contribuições apresentadas, havia uma contribuição com devolutiva negativa à incorporação do brigatinibe no Sistema de Saúde Suplementar para tratamento da primeira linha do CPNPC ALK positivo. No entanto, o julgamento foi equivocado, uma vez que, apesar de discordar da recomendação do medicamento foi apresentada uma justificativa favorável ao mesmo.

As duas outras devolutivas negativas foram oriundas de operadoras de saúde. Estas apresentaram motivos contra a incorporação do medicamento semelhantes (questões de imprecisão nos resultados apresentados). Porém, essas questões também foram apontadas nas contribuições com respostas positivas e assim, a análise de contribuição encontra-se descrita no item 4.1 deste relatório. Nestas duas devolutivas negativas, também foram apontadas a importância da certeza da evidência dos desfechos apresentados para a tomada de decisão.

Duas contribuições de órgão de defesa se manifestaram a favor da incorporação e com texto de estrutura semelhantes sobre a inclusão do brigatinibe como uma estratégia de redução da necessidade de judicialização para a aquisição da medicação aos pacientes com CPNPC.

Por fim, uma das contribuições positivas à incorporação do brigatinibe destacou que este medicamento já é recomendado nas principais agências internacionais, porém com a premissa de que o custo do tratamento com brigatinibe não deva exceder o custo do tratamento com alectinibe.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	09
Tecnologia em saúde	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso	Câncer de colorretal metastático previamente tratado com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela empresa Laboratórios Servier do Brasil Ltda., visando à incorporação do medicamento Trifluridina + Cloridrato de tipiracila, para o tratamento de pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	536	97,63%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	9	1,64%
Discordo da recomendação preliminar	4	0,73%
Total Geral	549	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	146	26,59%
Interessado no tema	111	20,22%
Profissional de saúde	109	19,85%
Outro	92	16,76%
Empresa/Indústria	28	5,10%
Paciente	19	3,46%
Conselho Profissional	18	3,28%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	6	1,09%
Prestador	4	0,73%
Consultoria	4	0,73%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	0,55%
Instituição de saúde	2	0,36%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,36%
Entidade representativa de prestadores	1	0,18%
Sociedade médica	1	0,18%
Entidade representativa de operadoras	1	0,18%
Operadora	1	0,18%
Instituição acadêmica	1	0,18%
Total Geral	549	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Favoráveis

- Aumento da sobrevida global
- Melhora da qualidade de vida
- Comodidade posológica (uso oral)
- Direito à saúde
- Cobertura de uma opção terapêutica para 3ª linha de tratamento
- Redução de efeitos adversos/ eventos adversos manejáveis.
- Evidência científica de eficácia da tecnologia

Contrários

- Limitações da evidência científica apresentada pelo proponente
- Certeza de evidência moderada para os desfechos de eficácia (sobrevida global e sobrevida livre de progressão)
- Incerteza sobre a toxicidade do medicamento
- Discordância com a avaliação de impacto orçamentário apresentada

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Limitações da evidência científica apresentada pelo proponente	Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação da medicação no tratamento de câncer colorretal. O Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) é indicado para pacientes adultos com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for	Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic

	<p>RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de neoplasia no Brasil, precedido pelo câncer de próstata e mama. Aproximadamente 25% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal estão em estágio metastático, e cerca de 50% irão apresentar metástase ao longo do curso da doença. A trifluridina se encaixa na classificação de antineoplásico análogo da timidina, que após ser captada por células cancerígenas, é fosforilada pela timidina quinase e metabolizada em um substrato, o qual é incorporado diretamente no DNA. Em consequência disso, ocorre uma interferência na função do DNA, evitando a proliferação da célula tumoral. Embora as estratégias de tratamento de primeira e segunda linhas, do câncer colorretal, sejam relativamente bem definidas, há menos clareza em relação às orientações ou recomendações relevantes para pacientes que progridem além dessas linhas terapêuticas. Atualmente, não há nenhuma opção terapêutica disponível no Sistema de Saúde Suplementar para esse subgrupo de pacientes. Analisando as evidências enviadas pelo solicitante podemos observar que as revisões sistemáticas (RS) enviadas não possuem nível de evidência significativo para uma boa análise do medicamento. A RS Abrahão de 2017 não avalia/não divulga dados de heterogeneidade da análise, além disso análise de risco de viés superestima a qualidade do estudo. Na RS Su 2020⁹ comparador de análise é o regorafenibe, que não é incluído na saúde suplementar. As análises foram feitas em cima de estudos retrospectivos e não ensaios clínicos randomizados (ECR), isso vai contra os critérios de inclusão de tipos de estudo feitos pelo demandante. Analisando um ECR enviado, RECURSE, que é feito em comparação com um placebo, podemos chegar a algumas conclusões. Avaliando sobrevida global (SG), por volta dos 5-7 meses de sobrevida, a diferença mediana de sobrevida global entre as intervenções foi de aproximadamente 1 mês e 3 semanas. A partir do 2º mês, o número de pacientes que evolui a óbito aumenta exponencialmente e apenas cerca de ¼ alcança a maior diferença de tempo entre as tecnologias (observada entre o 8º - 9º</p>	<p>Reviews of Interventions. Esta revisão identificou três ensaios clínicos randomizados (ECR) relevantes e mostrou evidência de certeza moderada sobre o benefício da FTD/TPI na redução da mortalidade, aumento da sobrevida e redução da progressão da doença em 12 meses. Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, juntamente com outros aspectos, como a indisponibilidade de opção terapêutica, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
--	--	---

	<p>mês). Avaliando a sobrevida livre de progressão (SLP), por volta dos 2 meses de sobrevida, a diferença entre as intervenções foi de cerca de 1 semana e metade dos pacientes já tinha progredido. As evidências científicas apresentadas trazem limitações que são capazes de comprometer a certeza da evidência, além disso a análise de qualidade vida não foi realizada por nenhum dos ECRs incluídos. O benefício clínico fornecido pela tecnologia (sobrevida global e sobrevida livre de progressão) pode ser considerado apenas modesto.</p> <p>Existe incerteza no modelo econômico, considerando a introdução de dados de um medicamento não incluído no Rol de Procedimentos, temos que considerar o custo elevado do FTD/TPI na análise e observamos que a análise de impacto orçamentário do demandante foi consideravelmente subestimada.</p> <p>Por isso discordamos da recomendação preliminar da ANS a favor de incorporação do medicamento.</p>	
<p>Certeza da evidência moderada para sobrevida global e sobrevida livre de progressão</p> <p>Elevada incerteza sobre a toxicidade do medicamento</p>	<p>A FENASAÚDE DISCORDA da recomendação preliminar de incorporar a trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) na saúde suplementar. Conforme descrito no Relatório de Análise Crítica (RAC) da ANS, a certeza da evidência a partir de “três ECR planejados e conduzidos pelo proponente” foi considerada moderada, assim como houve elevada incerteza sobre a toxicidade do medicamento. Embora o relatório tenha assumido que o FTD/TPI possa aumentar a probabilidade de sobrevida global e reduzir o risco de progressão da doença, os dados não são suficientemente robustos para essa conclusão e o aparente benefício clínico da tecnologia, quando comparada a placebo e melhores cuidados de suporte, foi considerado modesto pelo CADTH e condicionou a sua incorporação à melhoria da relação de custo-efetividade. Além disso, um dos ECRs apresentados pelo demandante apresentou um importante viés de seleção (Estudo TERRA - 52,7% da amostra não recebeu qualquer terapia biológica prévia (Anti-VEGF e/ou anti-EGFR), em desacordo com a população alvo definida pelo demandante. O estudo REOURSE foi a principal evidência de análise,</p>	<p>Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Esta revisão identificou três ensaios clínicos randomizados (ECR) relevantes e mostrou evidência de certeza moderada sobre o benefício da FTD/TPI na redução da mortalidade, aumento da sobrevida e redução da progressão da doença em 12 meses. Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, como a indisponibilidade de opção</p>

	<p>comparando o FTD/TPI a placebo. Para o desfecho primário de sobrevida global, a diferença da mediana entre as intervenções foi modesta, de aproximadamente 1 mês e 3 semanas (HR para óbito: 0.68; IC95% 0.58-0.81). Já para o desfecho de sobrevida livre de progressão, por volta dos 2 meses de sobrevida, a diferença entre as intervenções foi de cerca de 1 semana e metade dos pacientes progrediu (HR para progressão ou óbito: 0.48; IC95% 0.41-0.57). Além disso, conforme declarado no RAC, nenhum dos estudos primários apresentados pelo proponente avaliou qualidade de vida.</p> <p>Medidas que reflitam um potencial aumento de qualidade de vida ou controle de sintomas devem ser incluídas como desfechos principais na maioria dos estudos de fase III para pacientes com câncer avançado (Joly 2007). A evidência modesta de qualidade moderada, focada nos dados de 1 ECR, podem ter comprometido as estimativas apresentadas pelo modelo de custo-utilidade. Essa conclusão pode ser melhor representada pela análise de sensibilidade probabilística do modelo econômico, que demonstrou elevada incerteza quanto ao possível QALY estimado. Embora a RCEI expressiva tenha sido influenciada pelo alto custo do medicamento e pela inexistência, no Rol de procedimentos, de tecnologias disponíveis para a indicação proposta, é importante frisar que ela reflete o “ganho discreto de sobrevida”, conforme apontado no RAC. A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante foi considerada inadequada pela ANS (em razão da divergência na projeção de quotas de mercado e na inclusão do regorafenibe na análise). O impacto orçamentário incremental recalculado pela Agência, acumulado em 5 anos, foi de R\$ 213.760.701,14, bem acima do estimado pelo proponente (R\$ 8.012.531,34), o que demonstra um potencial gasto elevado para resultados modestos. Diante do exposto, considerando as fragilidades que foram apontadas, a FenaSaúde discorda da recomendação preliminar. Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced câncer. <i>Annals of Oncology</i>,</p>	<p>terapêutica, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
--	---	--

	2007;18(12):1935-42. Doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdm121 .	
Necessidade de incorporação de outra tecnologia	Concordo com a incorporação do produto, porém discordo da não incorporação conjunta de regorafenibe, que é um tratamento que está há muito mais tempo no mercado e foi negada pela ANS. Ambas são drogas ótimas como opção para pacientes que já fizeram as quimioterapias venosas, e os pacientes devem ter equilíbrio nas opções de tratamento oferecidas e não estarem na mão de apenas uma opção.	A presente Consulta Pública se refere exclusivamente a questões relacionadas à incorporação da Trifluridina + Cloridrato de tipiracila para pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento. Dessa forma, não cabe análise de contribuições que se referem a tecnologias fora do contexto de incorporação da Consulta Pública nº 94.
Necessidade de incorporação de outra tecnologia (Discordo/concordo parcialmente com a recomendação preliminar)	A Bayer S/A (“Bayer”), com sede na Rua Domingos Jorge, 1100, Socorro – São Paulo/SP, inscrita no CNPJ 18.459.628/0001-15, reitera a todos sua satisfação de poder contribuir com o processo de atualização do ROL de Eventos e Procedimentos apresentando sua contribuição à Consulta Pública de trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes com Câncer Colorretal metastático em terceira linha de tratamento. A Bayer vem muito respeitosamente concordar/discordar parcialmente com a recomendação preliminar positiva para incorporação de FTD/TPI e apresentar análises e informações adicionais, a fim de contribuir com as análises finais desta Comissão. Concordamos com a incorporação de FTD/TPI no ROL da ANS, por atender uma importante necessidade para os pacientes com Câncer Colorretal metastático. Porém discordamos com a não incorporação concomitante de regorafenibe, já submetido no ciclo de atualização do ROL de 2019/2020 para a mesma população e indicação de FTD/TPI e novamente em 2021 para mesma indicação, porém com uma diretriz de utilização para um perfil clínico que apresenta um benefício ainda superior com regorafenibe. • Regorafenibe para o	A presente Consulta Pública se refere exclusivamente a questões relacionadas à incorporação da Trifluridina + Cloridrato de tipiracila para pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento. Dessa forma, não cabe análise de contribuições que se referem a tecnologias fora do contexto de incorporação da Consulta Pública nº 94.

	<p>tratamento do carcinoma colorretal metastático em terceira linha foi submetido para incorporação ao ROL da ANS em 2019, pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), durante o ciclo de atualização de 2019/2020. Essa avaliação foi submetida a consulta pública em novembro de 2020, e a decisão final de não incorporação se deu em fevereiro de 2021. (1) • Na submissão demandada pela SBOC, feita no ciclo de 2019/2020, e em sua referida Consulta Pública (No 81), foram apresentadas todas as evidências científicas para suportar a incorporação de regorafenibe no tratamento do paciente com câncer colorretal em terceira linha de tratamento. Da mesma forma, na mais recente submissão, realizada pela Bayer, também foram apresentadas todas as evidências científicas para indicação de tratamento deste paciente, conforme aprovado em bula. Além disso, foi proposta uma diretriz de utilização terapêutica, mais restritiva, definindo aqueles pacientes que obtêm um benefício clínico ainda superior com o tratamento com regorafenibe, buscando um resultado diferente daquele recebido pela SBOC em 2019. (1-4) • Regorafenibe é um tratamento amplamente conhecido na prática clínica e presente no mercado brasileiro há quase 7 anos, com sua primeira aprovação regulatória em 2015. Totaliza cerca de 7.355 pacientes com CCRm avaliados em 4 estudos clínicos randomizados (n pacientes = 847) (5-8) e 14 estudos observacionais (n pacientes = 6.511). (9-22) Além disso, dois estudos nacionais, um retrospectivo (n=24), e um fase IIb (n = 59), comprovaram eficácia e segurança similares aos estudos clínicos de fase III; (23; 24) • Nos estudos fase 3 citados acima, o tratamento com regorafenibe reduziu o risco relativo de morte de forma significativa em 45% conforme apresentado no estudo CONCUR e em 23% no estudo CORRECT ambos em comparação com o placebo (mSG: 8,8 vs 6,4 meses - HR: 0,55 (95% IC 0,40-0,77; p=0,00016) no CONCUR e mSG: 6,4 vs. 5,0 meses - HR: 0,77 (95% IC 0,64-0,94; p=0,0052) no CORRECT). A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi significativamente favorável ao regorafenibe com redução no risco de progressão de doença 69% e de 51% comparado ao braço do placebo, nos</p>	
--	--	--

	estudos CONCUR e CORRECT, respectivamente (HR: 0,31 (95% IC 0,22-0,44; p	
--	--	--

4.2. Outras considerações:

- A análise das quatro contribuições contrárias à recomendação permitiu identificar duas justificativas concordantes com a recomendação preliminar, devendo, portanto, ser recalculado para duas (0,36%) as contribuições contrárias à recomendação.
- Dentre as nove contribuições parcialmente contrárias à recomendação preliminar (Discordo/concordo parcialmente), oito contribuições se complementavam para transcrição de um documento único enviado pela Bayer S/A, sendo que três dessas contribuições eram listas de referências bibliográficas.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	10
Tecnologia em saúde	Levomalato de Cabozantinibe
Indicação de uso	Monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.
Recomendação Preliminar	Desfavorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento levomalato de cabozantinibe indicado para o tratamento em monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	20	66,67%
Concordo com a recomendação preliminar	10	33,33%
Total Geral	30	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Empresa/Indústria	7	23,33%
Profissional de saúde	6	20,00%
Interessado no tema	4	13,33%
Paciente	3	10,00%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	10,00%
Órgão de defesa do consumidor	2	6,67%

Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	3,33%
Instituição acadêmica	1	3,33%
Sociedade médica	1	3,33%
Entidade representativa de operadoras	1	3,33%
Operadora	1	3,33%
Total Geral	30	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

3.3.1. Comparador inadequado

- Argumenta-se que os estudos CELESTIAL e RESORCE foram conduzidos de forma paralela no tempo, com início em 2013 e encerramento em 2020 ou 2021. Portanto, não seria possível que o estudo CELESTIAL tivesse como comparadores os medicamentos regorafenibe ou ramucirumabe, pois ambos eram, à época, medicamentos em avaliação.
- Argumenta-se que a combinação de atezolizumabe com bevacizumabe é indicada e aprovada para pacientes com carcinoma hepatocelular não tratados previamente.

3.3.2. Necessidade não atendida

- Argumenta-se que o cabozantinibe tem eficácia demonstrada em estudo de fase 3 de qualidade com toxicidade facilmente manejável, em cenário de escassez de opções terapêuticas. Portanto, haveria demanda reprimida para tratamento na 2ª linha de câncer hepatocelular. Ademais, a adesão ao tratamento foi outro argumento utilizado, por se tratar de medicamento oral com administração domiciliar.
- Argumenta-se que houve benefício de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do cabozantinibe em comparação a placebo. Ademais, as três comparações do tipo *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) publicadas mostraram benefício de sobrevida global livre de progressão favoráveis ao cabozantinibe em comparação ao regorafenibe e ao ramucirumabe. Argumenta-se que o estudo pivotal do regorafenibe não incluiu pacientes intolerantes ao sorafenibe e o ramucirumabe tem restrição para pacientes com alfa-fetoproteína) ≥ 400 ng/mL, sendo, portanto, necessárias novas alternativas de tratamento.
- Argumenta-se que o regorafenibe pode ser usado em segunda linha após progressão, ao passo que pacientes com alfa-fetoproteína superior a 400 ng/ml são elegíveis para ramucirumabe. Entretanto, somente o cabozantinibe seria benéfico em terceira linha.

3.3.3. Crítica às avaliações econômicas

- Argumenta-se que a análise econômica apresentada no Relatório de Análise Crítica (RAC) utilizou como referência o padrão de preço PF 18%, o que não refletiria o valor praticado no mercado, sendo que a empresa fabricante ofereceu à ANS o valor médio praticado entre as apresentações, ou seja, R\$ 21.279,44. Ademais, argumenta-se que a população elegível para receber o medicamento é relativamente pequena, sendo que, mesmo ao se basear no preço PF18%, o impacto orçamentário seria relativamente pequeno.
- Ainda, argumenta-se que há contradição na avaliação crítica ao excluir estudos do tipo MAIC da revisão sistemática, mas usá-los como base para o desenvolvimento e justificativa do modelo nas avaliações econômicas.

3.3.4. Acesso e ampliação do Rol

- Foi demonstrada preocupação com a amplitude do rol de tratamentos/ procedimentos cobertos pelos planos de saúde.

- Argumenta-se que a inclusão do cabozantinibe no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ampliaria a competitividade no mercado. Argumentou-se, também, que a *Food and Drug Administration*, agência reguladora norte americana, aprovou o cabozantinibe com base no estudo CELESTIAL.

3.3.5. Heterogeneidade de comparações indiretas

- Argumenta-se que as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL apresentam heterogeneidade importante, não sendo apropriado realizar comparação indireta entre eles por meio de metanálise em rede. Ademais, argumenta-se que não foi encontrado mensuração de heterogeneidade nos estudos apresentados na RAC. Assim, argumenta-se que os estudos que adotaram a metodologia MAIC são aceitos por agências de ATS como o NICE, do Reino Unido, sendo que estes estudos apresentaram diminuição significativa no risco de progressão ou morte do cabozantinibe em comparação com o regorafenibe.
- Em contrapartida, em apoio à recomendação inicial da Cosaúde, argumenta-se que a evidência científica disponível é focada em comparações indiretas, o que pode ter resultado em inferência de benefício marginal para sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Ademais, para sobrevida global, não houve diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e regorafenibe. Argumenta-se, a favor da decisão de não incorporação, os seguintes motivos: incerteza na evidência científica, modelo econômico inadequado e existência de outras opções terapêuticas disponíveis para a condição.

3.3.6. Outros aspectos

- Organização de proteção ao consumidor argumentou que o rol da ANS é exemplificativo e não poderia ser utilizado como referência única para excluir a cobertura de procedimentos não listados. Argumenta-se que a definição do tratamento mais adequado ao beneficiário do plano de saúde deve ser realizada pelo médico. Ademais, a inclusão do medicamento no rol diminuiria a necessidade de judicialização.
- Em contrapartida, em apoio à recomendação inicial de não incorporar o cabozantinibe ao rol, argumenta-se que, apesar de o cabozantinibe apresentar melhorias em relação ao placebo, esta não seria a melhor comparação, uma vez que existem outros medicamentos disponíveis na saúde suplementar para o tratamento em questão. Tendo em vista a ausência de estudos *head to head* (cabeça a cabeça, isto é, estudos de comparação direta entre medicamentos), e as incertezas associadas a comparações indiretas de intervenções, além do custo incremental da incorporação e da recente incorporação de dois medicamentos para a condição em 2021 (levantinibe e regorafenibe), a contribuição concorda ao não incorporar o cabozantinibe.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Comparador inadequado para a análise	<i>“A combinação de atezolizumabe bevacizumabe é indicada e aprovada para outra população, pacientes não tratados previamente. Não possui aprovação pela ANVISA para o tratamento de pacientes</i>	Por essa razão, a combinação atezolizumabe e bevacizumabe não foi considerada como comparador na análise por não ter a mesma indicação.

	<p><i>com carcinoma hepatocelular após sorafenibe. A indicação aprovada é para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular irressecável, que não tenham recebido terapia sistêmica prévia, portanto, população diferente da submissão realizada de pacientes previamente tratados com sorafenibe.”</i></p>	<p>Somente o regorafenibe e o ramucirumabe foram considerados como comparadores, frente ao cabozantinibe.</p>
<p>Comparador inadequado para a análise</p>	<p><i>“É importante notar que o estudo CELESTIAL de cabozantinibe foi iniciado em aproximadamente julho de 2013, época na qual não existia um padrão de tratamento como regorafenibe ou ramucirumabe para serem considerados como comparadores do estudo de fase III. De fato, o estudo RESORCE de regorafenibe foi conduzido de forma paralela e iniciado em janeiro de 2013. O ramucirumabe (avaliado no estudo REACH-2) foi iniciado em maio de 2015 e portanto, também não poderia ser comparador do CELESTIAL. A última postagem de resultados foi feita em maio de 2021 do estudo CELESTIAL, e o do RESORCE em agosto de 2020, mostrando que foram iniciados e terminados paralelamente e recentemente. Portanto, não era possível estabelecer como comparador do estudo CELESTIAL o regorafenibe ou ramucirumabe já que na época ambos também eram medicamentos em avaliação e no qual os estudos foram finalizados relativamente recentemente.”</i></p>	<p>É compreensível que os ensaios clínicos tenham sido realizados em comparação com placebo, uma vez que, à época em que foram iniciados, não havia terapia consolidada para a indicação. Entretanto, no momento do presente pedido de incorporação, as evidências disponíveis a partir dos estudos clínicos primários permitem a comparação indireta entre eles. Sendo assim, é possível comparar indiretamente o cabozantinibe (como intervenção de escolha do pedido de incorporação), com o regorafenibe e o ramucirumabe (sendo os comparadores ativos com registro no Brasil para a mesma condição).</p>
<p>Necessidade não atendida</p>	<p><i>“Droga oral com eficácia demonstrada em estudo de fase 3 de alta qualidade com toxicidade facilmente manejável, num cenário de escassez de opções terapêuticas. Existe demanda reprimida para tratamento na 2ª linha de câncer hepatocelular que promovendo manutenção da qualidade de vida além do prolongamento da sobrevida e perfil de toxicidade favorável. A adesão ao tratamento por parte dos pacientes é alta pois se trata de droga oral com administração domiciliar e cujos efeitos colaterais são similares a dos tratamentos prévios, portanto de conhecimento e fácil manejo pelos pacientes.”</i></p>	<p>O medicamento regorafenibe já foi incorporado ao Rol da ANS para a mesma indicação, após avaliação de eficácia e segurança. Frente às evidências disponíveis até este momento, o cabozantinibe não demonstrou ganho substancial de sobrevida global em comparação ao regorafenibe.</p>

<p>Necessidade atendida não</p>	<p><i>“Destacamos o benefício clínico de cabozantinibe na indicação de hepatocarcinoma avançado. A mediana de sobrevida global foi de 10,2 meses com cabozantinibe vs 8,0 meses com placebo (p=0,005). A mediana de SLP foi de 5,2 meses com cabozantinibe vs 1,9 meses com placebo (p 0,06-0,08) e estatisticamente significativos (p = 0,018) ao corrigir as diferenças da linha de base, metodologia semelhante ao estudo RESORCE. Usando os valores EQ-5D-5L, foi mostrado um aumento de 0,115 QALYs. Em relação a comparação com regorafenibe e ramucirumabe, três comparações de MAIC publicadas mostraram uma melhora da SLP estatisticamente significativa e favorável para cabozantinibe vs regorafenibe e ramucirumabe. (...)</i></p> <p><i>Atualmente existe apenas o regorafenibe (que não incluiu no estudo RESORCE pacientes intolerantes à sorafenibe [8]) e ramucirumabe (restrito em bula para pacientes que tenham alfa-fetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/mL, após terapia prévia com sorafenibe [9] e não demonstrou benefício clínico em pacientes intolerantes a sorafenibe [10,11]) como opções de tratamento para essa população. Portanto, novas opções de tratamento são essenciais.”</i></p> <p><i>“Em segunda linha, após progressão, para os pacientes que toleraram bem o sorafenibe temos a opção usar regorafenibe, já os pacientes com AFP >400 ng/mL podem ser elegíveis para ramucirumabe, ou imunoterapia se disponível. Em terceira linha, a única droga testada até o momento e que demonstrou benefício foi o cabozantinibe. (...)</i></p> <p><i>Portanto o cabozantinibe mostrou-se ativo em hepatocarcinoma, incluindo pacientes para segunda e terceira linha de tratamento. Desta forma, somos a favor a aprovação/inclusão pela ANS do medicamento cabozantinibe para carcinoma hepatocelular.”</i></p>	<p>De fato, o cabozantinibe apresentou superioridade em relação ao placebo em ensaio clínico randomizado. Entretanto, não há estudos de comparação direta entre o cabozantinibe e os comparadores ativos com registro no Brasil (regorafenibe e ramucirumabe).</p> <p>Ademais, as comparações indiretas disponíveis não apontam para diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos ativos para o desfecho de sobrevida global, que é o mais importante seja para a tomada de decisão, seja para o poder estatístico dos estudos.</p> <p>Ressalta-se que o estudo RESORCE de fato não incluiu pacientes intolerantes a sorafenibe, uma vez que o objetivo era avaliar o regorafenibe após falha ao sorafenibe. Uma das referências apresentadas sobre o ramucirumabe corresponde a uma análise agrupada dos dois estudos sobre o medicamento (REACH e REACH-2), apresentadas em resumo de congresso, não sendo elegível à revisão sistemática rápida. A segunda referência corresponde a uma revisão sistemática com meta-análise em rede de qualidade criticamente baixa, com análises de subgrupo para sobrevida global considerando algumas características, incluindo intolerância à sorafenibe. Nessa análise, o ramucirumabe foi considerado o segundo melhor tratamento no ranking, após brivanibe.</p> <p>Uma vez que o regorafenibe já é coberto pelo rol da ANS desde</p>
---------------------------------	---	---

		<p>2021 e é um medicamento de administração oral, é possível entender existe opção terapêutica para pacientes em segunda linha de tratamento.</p> <p>O pedido de incorporação ao rol não foi realizado para terceira linha de tratamento.</p>
<p>Críticas às avaliações econômicas</p>	<p><i>“é importante destacar que a análise foi enviada com o padrão de preço lista PF 18% e não reflete o valor praticado no mercado. Como apresentado na 2ª reunião do Cosaúde em fevereiro de 2022, a Ipsen pode oferecer à ANS o preço médio praticado entre as apresentações, ou seja, R\$ 21.279,44 para garantir que os pacientes tenham acesso ao medicamento. Este cálculo foi feito baseado no estudo CELESTIAL e a dosagem utilizada em cada uma das apresentações (60mg, 40mg e 20mg).(...)</i></p> <p><i>Além disso, por não ser um dos tipos mais incidentes (o câncer de fígado aparece em 14º entre os mais incidentes no Brasil segundo dados do Globocan 2020 [6]), a população elegível é relativamente pequena e mesmo o cálculo baseado no PF 18% mostra um resultado de análise de impacto orçamentário relativamente baixo.”</i></p>	<p>Conforme apresentado no relatório original do proponente, <i>análise foi enviada com o padrão de preço lista PF 18%</i>. Este valor é utilizado como um parâmetro para avaliação principal, uma vez que o preço de aquisição dos medicamentos pode variar conforme negociação entre as partes.</p>
<p>Críticas às avaliações econômicas</p>	<p><i>“No entanto, há uma contradição da avaliação crítica apresentada uma vez que na parte clínica a MAIC foi excluída da revisão sistemática dos estudos incluídos, e na parte econômica, a MAIC que foi a base para o desenvolvimento e justificativa do modelo, foi considerada como uma avaliação adequada (pág. 71 da UAT – “Considerando os dados da revisão sistemática, com base nos estudos CELESTIAL, REACH-2 e RESORCE. Devido às características basais de ambos os estudos diferem consideravelmente, conduziu-se MAIC para comparar os dois tratamentos combinados as características da linha de base entre os dois ECRs. – Adequado”).”</i></p>	<p>Os processos de construção dos modelos econômicos permitem a utilização de diferentes fontes de dados e recursos para comporem os dados deste. Assim, dados oriundos de revisões sistemáticas, metanálises em rede, MAIC ou estudos originais são permitidos e, desta forma, são adequados para a sua construção. No entanto, deve ser levado em consideração a validade e a qualidade destes dados incluídos, aspectos que foram apresentados mediante a avaliação da revisão sistemática.</p>

<p>Acesso e ampliação do Rol</p>	<p><i>“Entendo ser de extrema importância que o rol de tratamentos/procedimentos com cobertura pelos planos de saúde não podem diminuir. Os valores pagos aos planos de saúde são muito altos e o consumidor merece ter atendimento para sempre que necessário.”</i></p>	<p>A presente consulta pública se refere a uma recomendação inicial de não incorporação de uma alternativa terapêutica para segunda linha de hepatocarcinoma celular, com progressão após o uso de sorafenibe. O medicamento regorafenibe já é coberto pela ANS desde o ano de 2021. O cabozantinibe não apresentou benefícios clínicos substanciais em sobrevida global.</p>
<p>Acesso e ampliação do Rol</p>	<p><i>“O Cabozantinibe demonstrou uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte em comparação ao regorafenibe e ramucirumabe.”</i></p> <p><i>“A sua inclusão no ROL da ANS ofereceria mais uma opção o que amplia a competitividade no mercado, contribuindo para a promover a eficiência e qualidade do sistema de saúde, uma vez que estimula que mais se ofereça pelo menor preço.”</i></p> <p><i>“A Food and Drug Administration aprovou o cabozantinibe para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) previamente tratados com sorafenibe. A aprovação foi baseada no estudo CELESTIAL, em pacientes com CHC que foram randomizados para receber 60 mg de cabozantinibe por via oral uma vez ao dia (n = 470) ou placebo (n = 237) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.”</i></p>	<p>A partir das melhores evidências disponíveis até o momento, o cabozantinibe não apresentou melhora em sobrevida global em comparação com o regorafenibe e o ramucirumabe. Houve controvérsia se haveria melhora em sobrevida livre de progressão.</p> <p>De qualquer forma, pelos princípios de Avaliação de Tecnologias em Saúde, é necessário também observar qual seria o custo incremental frente ao benefício clínico adicional. Avaliou-se que o cabozantinibe não apresenta ganhos substanciais em relação ao regorafenibe, e com custo incremental considerável.</p> <p>Ademais, a FDA americana é comparável à ANVISA brasileira, sendo que concedem registro no país, ou, no caso americano, “autorização de mercado”. A incorporação ou cobertura de uma tecnologia não faz parte da análise da FDA.</p>
<p>Heterogeneidade de comparações indiretas</p>	<p><i>“As revisões sistemáticas com meta-análise podem ser importante ferramentas para estabelecer a comparação entre as intervenções quando os estudos head-to-head não</i></p>	<p>De fato, a heterogeneidade entre os estudos primários configura fonte de preocupação na análise de seus</p>

	<p><i>estão disponíveis. No entanto, as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL apresentam heterogeneidade considerável e relevante, e nessas situações, não é apropriado conduzir uma comparação por meio de meta-análise. (...) Similarmente, nas meta-análises de Sonbol 2020 e Wang 2020 que também avaliaram a eficácia de cabozantinibe vs regorafenibe, não foram encontrados os resultados de I2 para avaliação da heterogeneidade dos desfechos. Portanto, os resultados das revisões sistemáticas com meta-análises devem ser interpretados com cuidado devido à heterogeneidade.”</i></p>	<p>resultados. Entretanto, para a possível substituição de uma análise de metanálise de rede por um MAIC, é necessário comprovar bases para acreditar que uma ou mais covariáveis são modificadoras de efeito, além de demonstrar desbalanço dessas variáveis que vá resultar em viés(1).</p>
<p>Heterogeneidade de comparações indiretas</p>	<p><i>“Por fim, a metodologia Matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) é atualmente aceita por Agências de ATS como o NICE. Casadei-Gardini 2021 e Kelley 2020 realizaram avaliações utilizando a metodologia MAIC. Kelley 2020 cita que foi feito um ajuste entre as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL, no final isolando apenas pacientes em 2L, de forma a possibilitar comparações mais balanceadas entre os dois grupos, diferentemente das meta-análises incluídas. O estudo foi conduzido de acordo com a metodologia estabelecida pelo NICE. Os resultados das duas MAICs disponíveis mostraram diminuição estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte com cabozantinibe vs regorafenibe”</i></p>	<p>Os estudos do tipo MAIC têm sido considerados equivalentes a evidências provenientes de estudos observacionais, cujas premissas devem estar sujeitas a escrutínio(2). A agência de ATS NICE aceitou até então poucas submissões com essa metodologia, que ainda tem sérias limitações, como poucas justificativas para escolha das variáveis de pareamento e a impossibilidade de estimar erro sistemático por variáveis não consideradas(1).</p>
<p>Outros aspectos</p>	<p><i>“Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS. (...) Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p>

	<i>pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde.”</i>	<p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p> <p>Além disso, conforme art. 10 inciso I da Lei 9.656/98, o tratamento clínico ou cirúrgico experimental é considerado uma exclusão legal de cobertura obrigatória.</p>
Outros aspectos	<i>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor (...) Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde.”</i>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p>
Outros aspectos	<i>“A maioria dos presentes à reunião do Cosaúde foi favorável.”</i>	<p>Conforme art. 10-D da Lei nº 9.656/1998, compete à COSAÚDE assessorar a ANS no estabelecimento da amplitude</p>

		<p>da cobertura assistencial no âmbito da saúde suplementar. O papel consultivo da COSAÚDE tem elevada relevância na atualização do Rol, observando-se que essas manifestações e contribuições devem ser balanceadas com os resultados da análise técnica da proposta, que levam em consideração a segurança, a eficácia e a qualidade das evidências científicas disponíveis para tecnologia em análise.</p>
--	--	---

4.2. Outras considerações:

Algumas contribuições à presente consulta pública trouxeram evidências de que a agência de ATS inglesa tem aceitado submissões com a metodologia MAIC, a qual deveria ser empregada em detrimento das oito revisões sistemáticas encontradas com a metodologia de metanálise em rede, por causa de heterogeneidade dos critérios de elegibilidade dos estudos primários.

Em atenção às contribuições, cabe destacar que a heterogeneidade não é suficiente para embasar a escolha da metodologia MAIC. De acordo com relatório técnico do NICE, as variáveis disponíveis em cada estudo devem ser listadas, assim como suas distribuições, e avaliação da sobreposição das populações dos estudos primários(1). Ademais, fazem-se necessárias evidências sobre o status das variáveis consideradas modificadoras de efeito, o efeito das interações e o desequilíbrio das populações de estudo(1). Entre outras recomendações, destaca-se que para promover clareza sobre o impacto de qualquer ajuste populacional realizado, a comparação indireta padrão deve ser apresentada juntamente com a MAIC(1).

Dessa forma, para contemplar tanto as contribuições, quanto as recomendações internacionais para interpretação de MAICs, apresenta-se os resultados das três MAICs submetidas para apreciação:

- Cabozantinibe versus ramucirumabe:

Tabela 1: Comparação de resultados entre MAIC e metanálises em rede da comparação cabozantinibe e ramucirumabe.

Delineamento	Desfechos/ Referências	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão
Estudo MAIC	Trojan, 2021(3)	Cabozantinibe 10,6 (9,5 a 17,3) meses	Cabozantinibe 5,5 (4,6 a 7,4) meses
		Ramucirumabe	Ramucirumabe 2,8 (2,7 a 4,1) meses, p=0,016

		8,7 (7,3 a 10,8) meses, p=0,104	
Revisão sistemática com metanálise em rede	Wang, 2021(4)	HR=0,88 (0,67 a 1,1), não significativo	HR=0,69 (0,53 a 0,90), significativo
	Sonbol, 2020(5)	HR=0,87 (0,67 a 1,14), não significativo	HR=0,71 (0,55 a 0,92), significativo
	Chen, 2021(6)	HR=1,07 (0,78 a 1,46), não significativo	HR=1,24 (0,72 a 2,13), não significativo

O desfecho de sobrevida global foi a referência para definição de variáveis possivelmente modificadoras de efeito na análise de Trojan, 2021(3). Destaca-se que essa variável não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhuma das análises. Já a sobrevida livre de progressão foi melhor no grupo cabozantinibe no estudo MAIC(3), e em duas revisões sistemáticas com efeito limítrofe (próximo da linha de não efeito), porém não teve diferença significativa em uma das revisões. Destaca-se que a empresa fabricante do cabozantinibe não só financiou o estudo MAIC, como esteve presente em todas as etapas da publicação(3).

- Cabozantinibe versus regorafenibe:

Tabela 2: Comparação de resultados entre MAIC e metanálises em rede da comparação cabozantinibe e regorafenibe.

Delineamento	Desfechos/ Referências	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão
Estudo MAIC	Casadei-Gardini, 2021(7)	HR=0,83 (0,62 a 1,09), não significativo	HR=0,50 (0,41 a 0,62), significativo
	Kelley, 2020(8)	Cabozantinibe 11,4 (8,9 a 17) meses	Cabozantinibe 5,6 (4,9 a 7,3) meses
		Regorafenibe 10,6 (9,1 a 12,1) meses, p=0,3474	Regorafenibe 3,1 (2,8 a 4,2) meses, p=0,0005
Revisão sistemática com metanálise em rede	Chen, 2021(6)	HR=0,83 (0,58 a 1,18), não significativo	HR=1,05 (0,56 a 1,94), não significativo
	Delos Santos, 2020(9)	HR=1,21 (0,90 a 1,62), não significativo	HR=1,02 (0,78 a 1,34), não significativo
	Sonbol, 2020(5)	HR=0,82 (0,62 a 1,07), não significativo	HR=1,04 (0,79 a 1,36), não significativo

Como demonstrado na tabela acima, os estudos MAIC demonstraram diferenças estatisticamente significativas do cabozantinibe em comparação ao regorafenibe em sobrevida livre de progressão, porém não em sobrevida global. Os resultados da sobrevida livre de progressão não foram apoiados pelas revisões sistemáticas com metanálise em rede que analisaram a mesma comparação. O estudo de Kelley, 2020(8) foi financiado pela empresa fabricante do cabozantinibe. Cabe também destacar que os estudos de MAIC discutiram, como limitação, que os dados de sobrevida livre de progressão

podem ser enviesados pelos diferentes calendários de avaliação de tumor dos estudos primários(3,7,8).

Finalmente, ressalta-se que das dez contribuições que concordaram com a recomendação, cinco estavam equivocadas, apresentando argumentos a favor da incorporação do medicamento; uma questionava a votação da COSAÚDE; duas não apresentaram argumentos; e duas de fato estavam de acordo com a recomendação preliminar.

4.3. Referências

1. Decision Support Union, Phillip D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions to NICE. 2016.
2. Ivanescu C, Skaltsa K, Král P. Acceptance of Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison Methods In Nice Assessments. Value Heal [Internet]. 2017 Oct 1;20(9):A695. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1785>
3. Trojan J, Mollon P, Daniele B, Marteau F, Martín L, Li Y, et al. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Ramucirumab After Sorafenib for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Alpha-fetoprotein ≥ 400 ng/mL: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther. 2021 May;38(5):2472–90.
4. Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, et al. Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2020;13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005291493&from=export>
5. Sonbol MB, Riaz I Bin, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, et al. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2020 Dec;6(12):e204930.
6. Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Sep;100(38):e27013.
7. Casadei-Gardini A, Rimassa L, Rimini M, Yoo C, Ryoo B-Y, Lonardi S, et al. Regorafenib versus cabozantinib as second-line treatment after sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: matching-adjusted indirect comparison analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Dec;147(12):3665–71.
8. Kelley R, Mollon P, Blanc J. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Regorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Adv Ther. 2020;37(6):2678–95.
9. Delos Santos S, Udayakumar S, Nguyen A, Ko YJ, Berry S, Doherty M, et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. Curr Oncol. 2020 Dec;27(6):300–6.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	12
Tecnologia em saúde	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso	Tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Laboratórios Servier do Brasil Ltda, visando a incorporação do medicamento Trifluridina + Cloridrato de tipiracila indicado para tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	328	99,09%
Discordo da recomendação preliminar	3	0,91%
Total Geral	331	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	86	25,98%
Profissional de saúde	74	22,36%
Interessado no tema	62	18,73%
Outro	50	15,11%
Paciente	17	5,14%
Empresa/Indústria	16	4,83%
Conselho Profissional	8	2,42%
Consultoria	4	1,21%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	3	0,91%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,60%
Prestador	2	0,60%
Grupos/associação/organização de pacientes	2	0,60%
Entidade representativa de operadoras	1	0,30%
Operadora	1	0,30%
Sociedade médica	1	0,30%
Instituição acadêmica	1	0,30%
Instituição de saúde	1	0,30%
Total Geral	331	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Favoráveis

- Opção terapêutica para 3ª linha de tratamento
- Evidência científica sobre eficácia e segurança da tecnologia
- Melhora da qualidade de vida dos pacientes
- Comodidade posológica (uso oral)
- Perfil de segurança administrável
- Baixas taxas de descontinuação

Contrários

- Evidência científica limitada
- Incertezas quanto à avaliação econômica
- Benefício reduzido para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença
- Maior proporção de eventos adversos quando comparado ao placebo
- Ausência de efeito para qualidade de vida quando comparado ao placebo

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Evidência científica limitada Incertezas quanto à avaliação econômica	Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação da medicação no tratamento de câncer gástrico. O Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) é indicado para pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada. O câncer gástrico é uma doença agressiva, progressiva e, em muitos casos, letal. A maioria dos pacientes	Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Esta

	<p>é diagnosticada em estágio avançado (metastático), onde a cirurgia curativa não é uma opção e apenas 14% realizam terceira linha de tratamento. Atualmente, não há tratamentos específicos de terceira linha para pacientes com câncer gástrico metastático disponíveis no sistema de saúde suplementar. A trifluridina se encaixa na classificação de antineoplásico análogo da timidina, que após ser captada por células cancerígenas, é fosforilada pela timidina quinase e metabolizada em um substrato, o qual é incorporado diretamente no DNA. Em consequência disso, ocorre uma interferência na função do DNA, evitando a proliferação da célula tumoral. A revisão sistemática enviada como evidência principal, identificou apenas um ECR planejado e conduzido pelo fabricante, com baixo risco de viés, que comparou TRIFLURIDINA CLORIDRATO DE TIPIRACILA (FTD/TPI) associada ao melhor cuidado de suporte com placebo, considerando que não há tratamentos específicos de terceira linha disponíveis na saúde suplementar para pacientes de acordo com a indicação. Os resultados da revisão sistemática mostraram que, quando comparado ao placebo, o FTD/TPI resulta em: redução do risco de morte após 26 meses, indicando aumento de 2,1 meses na mediana de sobrevida e redução do risco de progressão da doença após 14 semanas. Porém a análise da estimativa combinada favorável ao FTD/TPI sofreu influência dos pacientes que possuíam doença não mensurável e subtipo histológico tumoral misto. Também foi observada uma incidência aumentada de efeitos adversos grau 3 e 4 nos pacientes do grupo da medicação em relação ao placebo. Além disso, há incerteza sobre os efeitos do FTD/TPI quanto à melhora da resposta tumoral</p>	<p>revisão identificou um único ensaio clínico randomizado (ECR) relevante e mostrou evidência de alta certeza sobre o benefício da FTD/TPI no aumento da sobrevida global, redução do risco de progressão da doença, sem aumentar o risco de eventos adversos, quando comparado ao placebo.</p> <p>Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, juntamente com outros aspectos, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Em relação à população analisada no estudo primário, foram incluídos 507 pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico metastático não ressecável (incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica), tratados anteriormente com pelo menos dois regimes terapêuticos para doença avançada, e apresentaram progressão radiológica da doença 3 meses após a última dose, sendo esses compatíveis com a indicação da DUT.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada</p>
--	--	---

	<p>e da qualidade de vida. Podemos avaliar que as evidências científicas apresentadas têm limitações que comprometem a certeza da evidência extrapolada a realidade nacional.</p> <p>Na análise econômica, existem muitas incertezas que permeiam o modelo econômico com os dados de eficácia e qualidade de vida. O custo de aquisição do medicamento é de R\$43.065,58 e a razão de custo efetividade incremental é de R\$ 413.509,32/QALY.</p> <p>Observamos então que a medicação possui um alto custo de aquisição e não existe etapa de negociação de preço para atingir uma razão de custo efetividade incremental aceitável. Além disso a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante foi possivelmente subestimada, tratando-se de uma tecnologia para condição sem tratamento previsto na saúde suplementar. Por isso discordamos da recomendação preliminar da ANS a favor de incorporação do medicamento.</p>	<p>pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
<p>Benefício reduzido para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença</p> <p>Maior proporção de eventos adversos quando comparado ao placebo</p> <p>Ausência de efeito para qualidade de vida quando comparado ao placebo</p>	<p>A FENASAÚDE DISCORDA da recomendação preliminar de incorporar a trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) na saúde suplementar para pacientes com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada.</p> <p>Conforme descrito no Relatório de Análise Crítica (RAC) da ANS, a evidência de eficácia é oriunda de um único ensaio clínico randomizado de FASE III (TAGS) que compara FTD/TPI melhores cuidados de suporte versus placebo melhores cuidados de suporte. O Estudo TAGS aferiu como desfecho primário a sobrevida global, apresentando mediana de 5,7 meses (IC 95% 4,8-6,2) entre os que receberam FTD/TPI versus mediana de 3,6 meses (3,1-4,1)</p>	<p>Considerando a curta expectativa de vida dos pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático não ressecável (média de um ano), um benefício de 2,1 meses de aumento na sobrevida global está sujeito à discussão.</p> <p>Em relação aos eventos adversos, a revisão sistemática desenvolvida pelos pareceristas não corrobora a informação de que o medicamento causou maior proporção de efeitos adversos, conforme apresentado na contribuição:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ evidência de alta certeza de que o FTD/TPI associado ao

	<p>entre os que receberam placebo (HR 0,69 [IC 95% 0,56-0,85]), ou seja, um benefício de 2,1 meses de aumento na sobrevida global. Para o desfecho secundário de sobrevida livre de progressão (SLP), a mediana de SLP foi de 2 meses para o grupo FTD/TPI versus 1,8 mês no grupo controle (HR 0,57 [IC 95% 0,47-0,70] o que representa aproximadamente uma semana de diferença entre os grupos.</p> <p>Segundo o ESMO-MCBS, o medicamento está graduado¹ para os tratamentos não curativos no grau 3. O grau 3, conforme estabelece o score, não indica benefício clínico de magnitude substancial (reservado para as terapias classificadas no grau 4 e 5)².</p> <p>O mesmo ECR, teve como objetivo secundário a avaliação da qualidade de vida, cujos resultados foram analisados e publicados por Taberneck et al, 2020. Esse estudo concluiu, por meio de escalas validadas, que a qualidade de vida dos pacientes foi mantida quando comparada ao grupo placebo. Isso porque, em termos de eventos adversos (EA), o medicamento causou maior proporção de EA de grau 3, sendo os mesmos de fácil manejo.</p> <p>Face aos benefícios modestos de sobrevida global e manutenção da qualidade de vida, o modelo de custo-efetividade proposto pelo demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por QALY de R\$ 413.509,32. Embora as agências internacionais tenham observado diferentes valores, as que incorporaram o FTD/TPI para esta indicação apontaram a necessidade da revisão do preço do medicamento para chegar a uma razão de custo-efetividade aceitável. Já o NICE, que tem valores definidos, não recomendou a incorporação pois a RCEI ultrapassou os</p>	<p>melhor cuidado de suporte não aumenta o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> o evidência de certeza moderada relativa à pouca ou nenhuma diferença na frequência de eventos adversos graves para FTD/TPI associado ao melhor cuidado de suporte em comparação ao placebo. <p>Sobre a qualidade de vida, não foi possível inferir estimativa sobre o efeito do FTD/TPI já que o estudo primário analisado não apresentou dados quantitativos para esse desfecho.</p> <p>No cenário em questão, é razoável assumir que os cuidados de suporte estarão disponíveis para todos os pacientes, estejam eles em uso ou não do medicamento avaliado.</p>
--	--	---

	<p>parâmetros apontados para a alocação efetiva dos recursos coletivos.</p> <p>Observamos ainda incertezas na análise de impacto orçamentário enviada pelo proponente. Isso porque, conforme proposta apresentada e o relatório de análise crítica, não existe opção de tratamento atualmente disponível na Saúde Suplementar, o que levaria a uma adoção maciça do único tratamento que se tornaria disponível.</p> <p>Sem entrar no mérito da questão, não podemos desconsiderar que os melhores cuidados de suporte são intervenções formalmente estabelecidas e podem ser adotados como estratégias de cuidado, como por exemplo, pode ser observado no Reino Unido. 1</p> <p>TRIFLUIRIDINE/TIPIRACIL (TAS-102). Disponível em https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-138-1 2- ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE (V1.1). Disponível em: esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf.</p>	
--	--	--

4.2. Outras considerações:

Nenhum comentário adicional.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	13
Tecnologia em saúde	Erdafitinibe
Indicação de uso	Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.
Recomendação Preliminar	Desfavorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento Erdafitinibe indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião*:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	84	77,06%
Concordo com a recomendação preliminar	24	22,02%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

* Após a análise das contribuições, algumas opiniões foram reclassificadas, totalizando os quantitativos abaixo (maior detalhamento na seção 4.2 deste documento):

Opinião	Qtd.	%
----------------	-------------	----------

Discordo da recomendação preliminar	98	89,91%
Concordo com a recomendação preliminar	2	1,83%
Justificativas dúbias	8	7,34%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	29	26,61%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	18	16,51%
Outro	16	14,68%
Interessado no tema	14	12,84%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	12	11,01%
Conselho Profissional	5	4,59%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	2,75%
Órgão de defesa do consumidor	2	1,83%
Paciente	2	1,83%
Empresa/Indústria	2	1,83%
Instituição acadêmica	2	1,83%
Sociedade médica	1	0,92%
Entidade representativa de operadoras	1	0,92%
Entidade representativa de prestadores	1	0,92%
Operadora	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Poucas contribuições concordaram com a recomendação preliminar e nestas contribuições os principais argumentos foram:

- A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em poucos estudos
- A DUT proposta está muito diferente do perfil de pacientes descritos em indicação de bula
- não realizou avaliação de qualidade de vida
- mediana para tempo até falha de tratamento (TFT) de somente 2,8 meses
- razão de custo-efetividade incremental (RCEI) muito alta (365.000 BRL/AVAQ ou 254.000 BRL/AVG)
- O aumento do impacto orçamentário devido a inclusão de SLP em 5 anos

Dentre as contribuições que não concordaram com a recomendação preliminar, os principais argumentos foram:

- Trata-se de uma doença rara e grave e o fato de não ter estudo de fase 3 não deveria ser um impeditivo.

- A população com Carcinoma Urotelial com mutação/fusão FGFR apresenta-se como neoplasia de prognóstico ruim e pouco responsiva aos tratamentos com quimioterapias ou imunoterapia.
- Medicamento para uma doença letal e não há outra opção para 2ª linha se o paciente for FGFR positivo.
- O erdafitinibe é o único tratamento aprovado hoje especificamente para pacientes carcinoma urotelial metastático com mutações em FGFR aprovados pela Anvisa e FDA, além de já fazer parte do tratamento em outros países.
- Produto inovador, oral para câncer urotelial metastático.
- A mutação FGFR tem baixa prevalência e conseqüentemente baixo custo para incorporação, comparado a judicialização existente.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Contribuições favoráveis à recomendação preliminar		
Qualidade das evidências, razão de custo-efetividade e impacto orçamentário	<p><i>“Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação da medicação para o tratamento de câncer urotelial. (...) A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em poucos estudos. Um deles é um estudo de fase II, sem um grupo comparador, com desfecho principal sendo um desfecho substituto e classificado como risco de viés grave de acordo com a ROBINS-I. O outro estudo é uma revisão sistemática de comparação indireta, ele foi avaliado como evidência criticamente baixa, utilizando a ferramenta AMSTAR 2 e a qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa (GRADE) em todas as comparações e desfechos avaliados. Último estudo analisado foi um estudo de mundo real, antes de ter registro autorizado no Brasil, com conflito de interesse, amostra pequena (12 pacientes), mediana para tempo até falha de tratamento (TFT) de somente 2,8 meses. O estudo não realizou avaliação de qualidade de vida e em 16 meses de seguimento metade dos pacientes estavam vivos. Ainda possui poucos dados e esses dados são considerados imaturos para garantir significativa magnitude de benefício. No geral a DUT proposta está muito diferente tanto do perfil de pacientes descritos em indicação de bula, quanto dos estudos enviados pelos representantes. Na análise econômica o próprio relatório dos solicitantes</i></p>	Sem comentários adicionais.

	<p><i>reporta uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) muito alta (365.000 BRL/AVAQ ou 254.000 BRL/AVG). Essas RCEIs não são custo-efetivas a nenhum valor previamente descrito para o limiar de custo-efetividade. Os ganhos em efetividade são relativamente pequenos, representando 0,58 anos de vida ganho e 0,40 AVAQ. Com os preços praticados atualmente, o medicamento não seria considerado custo efetivo em nenhum país. Por isso somos contrários à inclusão do medicamento no Rol da ANS, pelo menos até que estudos com melhor qualidade metodológica estejam disponíveis.”</i></p>	
	<p><i>“A FENASAÚDE concorda com a recomendação preliminar de não incorporar o erdafitinibe na saúde suplementar para o tratamento de pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático por entender que o conjunto de evidências científicas apresentada pelo demandante é insuficiente, pois está baseada em dois estudos - um ECR fase 2 e um estudo de mundo real. Os demais, eram resumos apresentados em eventos científicos e revisões narrativas, o que comprometeu uma avaliação do possível benefício clínico para os desfechos de sobrevida. Para estes dois estudos, a introdução de diferentes vieses classificou as evidências como sendo de baixa qualidade. No caso do ECR fase 2, não havia braço de comparação e o desfecho primário foi substituído. Além disso, os critérios de inclusão foram considerados distintos dos apresentados em DUT e os dados dos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram classificados como imaturos. Já a evidência de mundo real trazia dados referentes a um período anterior ao registro da tecnologia no Brasil, além de possuir uma amostra considerada pequena e não ter realizado qualquer análise de qualidade de vida. A tecnologia proposta apresentou nas estimativas de custo efetividade valores de RCEI em comparação com pembrolizumabe, para os desfechos de anos de vida ganhos e AVAQ, de R\$ 254 mil e R\$ 365 mil, respectivamente. Além disso, os dados científicos não demonstram a consistência necessária para a execução de uma análise econômica confiável. Outro ponto que deve ser considerado é que o impacto orçamentário estimado pelo proponente, acumulado em 5 anos, foi de R\$ 38 milhões. No entanto o impacto recalculado no Relatório de Análise Crítica acumulado em 5 anos foi de R\$ 98 milhões e de R\$ 65 milhões,</i></p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

	<p>respectivamente, a depender da estimativa populacional de mutações do FGFR. A divergência de valores encontrada justifica-se não só pelas alterações nos dados epidemiológicos, mas também pela adoção da SLP para representar o período em que o paciente fica em tratamento no horizonte de 5 anos. Com isso, pelas incertezas relacionadas aos desfechos de eficácia do produto, concordamos com a recomendação preliminar de não incorporar a tecnologia não rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar.”</p>	
<p>Contribuições desfavoráveis à recomendação preliminar</p>		
<p>População alvo</p>	<p>“O produto não está indicado para todos os pacientes conforme sugere no título (ERDAFITINIBE_CARCINOMA UROTELIAL LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO) e sim para esses pacientes que possuem alteração no FGFR. Isso é importante pois essa população é de aproximadamente 20% do total e para essas pessoas, não existe uma terapia tão eficaz quanto a proposta.”</p>	<p>Na submissão, foi considerada a população de adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático com alterações dos receptores de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) que apresentam progressão da doença: i) durante ou após uma linha anterior de quimioterapia à base de platina; ou ii) até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Logo, a população citada foi contemplada.</p>
<p>Características de doenças raras e agressivas</p>	<p>O carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) é uma doença bastante agressiva. Estima-se que apenas 6% dos pacientes com doença metastática estejam vivos em 5 anos (1). A gravidade da doença fica ainda mais evidente quando comparada com outros tipos de câncer. As sobrevidas em 5 anos de pacientes com câncer de mama e próstata metastáticos são 29% (2) e 31% (3), respectivamente. Além do perfil agressivo, as alterações genéticas no Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) são raras, estando presentes em 16-21% dos pacientes com doença músculo-invasivo (4). Portanto, a população de mUC com mutações em FGFR se enquadra na definição de doença rara de acordo com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (65 pessoas em cada 100 mil indivíduos) (5). Dessa forma, o erdafitinibe atendeu as necessidades do processo regulatório acelerado junto à ANVISA para avaliação de tratamentos para doenças raras, de acordo com a RDC nº 205/2017 (6) (...)</p>	<p>Entendemos que a política para doenças raras pode apresentar características distintas para avaliação da tecnologia, como por exemplo aceitar uma evidência de estudo fase 2 para incorporação. Neste relatório, deixamos claro que se trata de uma doença rara, porém identificamos que há estudos maiores em desenvolvimento e, portanto, há possibilidade de desenvolver estudos maiores mesmo em doenças raras, visando uma decisão mais assertiva. Um estudo publicado em janeiro de 2022 na Journal of Clinical Epidemiology avaliou todas as aprovações aceleradas do FDA (254 aprovações), ou seja, aquelas que se basearam em estudos de braço único para a tomada de decisão. O estudo conclui que embora a concessão das aprovações aceleradas do FDA com base em estudos de braço único esteja aumentando, o tamanho do efeito observado nesses estudos foi, em</p>

	<p><i>“ (...) Em decorrência da gravidade do carcinoma urotelial metastático e alterações genéticas de FGFR, o erdafitinibe foi analisado com prioridade e recebeu o status de Breakthrough Therapy designation pelo FDA, tornando-se o primeiro medicamento da classe aprovado para o tratamento dessa condição (7-9). O FDA aprova medicamentos órfãos com base em estudos clínicos considerados adequadamente controlados e suficientes para estabelecer a eficácia quando a natureza da população e a condição para a qual o medicamento se destina são levadas em consideração. Portanto, a aprovação dos medicamentos para doenças raras com estudos de fase II permite que necessidades até então não atendidas sejam endereçadas, especialmente em populações com doenças altamente debilitantes. No contexto de doenças raras, a medicina de precisão é importante porque o conhecimento geralmente começa com a compreensão de que há uma mutação genética que está causando a doença, que é o alvo do tratamento. (...)”</i></p>	<p>média, modesto e este efeito pode ser atribuído ao alto risco de viés desses estudos, uma vez que quando os efeitos dos estudos foram plotados graficamente 53% dos aprovados cruzaram a linha a nulidade.</p>
<p>Necessidade não atendida</p>	<p><i>“(...) Doença grave, agressiva e muito carente de medicações com boa resposta. O Erdafitinib vem para preencher uma lacuna em uma doença carente de linhas subsequentes.”</i></p> <p><i>“O erdafinitibe é droga inovadora para um perfil bem específico de pacientes com carcinoma urotelial metastático, os quais não possuem nenhum outro tratamento eficaz nesses cenários. Impedir o uso dessa medicação é impedir acesso à saúde desses cidadãos.”</i></p> <p><i>“Carcinoma urotelial de grau 4 que se mostrou refratário ao tratamento padrão gencitabina e carboplatina, progredindo para uma metástase óssea e recidiva local, 4 meses após o tratamento inicial. No momento, faço uso da quimioterapia paclitaxel e gencitabina, e foi verificado que houve uma regressão leve da doença. Simultaneamente ao tratamento foi levantado o perfil genético do tumor e visto que há uma mutação FGFR, indicando que o tratamento imunoterapico não seria efetivo na contenção da doença. Diante dessa situação só me resta fazer uso do erdafitinibe.”</i></p>	<p>Apesar de o erdafitinibe contemplar uma necessidade, até então, não atendida, não há dados suficientes que comprovem o benefício do medicamento frente às atuais terapias disponíveis na saúde suplementar para a condição em questão.</p> <p>A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em um estudo de fase II (BLC2001), envolvendo 99 pacientes, sem um grupo comparador e classificado como risco de viés grave. Estes critérios metodológicos geram grandes incertezas na confiança dos resultados. Isso significa que não há certeza sobre o real benefício do erdafitinibe para estes pacientes, seja em termos de eficácia ou de segurança do medicamento avaliado quando comparado com outra tecnologia.</p>
	<p><i>“O erdafitinibe é o único tratamento aprovado hoje especificamente para pacientes mUC com</i></p>	<p>Os dados apresentados do erdafitinibe não comprovam</p>

	<p><i>mutações em FGFR, aprovados pela Anvisa e FDA, diante disso, a incorporação dele ao Rol da ANS, é necessária, pois irá trazer qualidade de vida para esses pacientes, que hoje, não dispõem de uma droga alvo, para a mutação do FGFR.”</i></p>	<p>aumento da qualidade de vida com o medicamento. Isto porque, o estudo BLC2001, pivotal e único desta avaliação, não avaliou este desfecho.</p>
<p>Aprovação por agências regulatórias</p>	<p><i>“As necessidades não atendidas dos pacientes com carcinoma urotelial metastático e mutações de FGFR foi reconhecida por diversas agências regulatórias, que concederam aprovação acelerada para erdafitinibe, como Food & Drug Administration (FDA), Health Canada e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).”</i></p> <p><i>“Medicação já comprovou benefício clínico e já aprovada nos EUA!”</i></p> <p><i>“A Sociedade Brasileira de Patologia se posiciona favorável a incorporação do medicamento erdafitinibe para o tratamento do carcinoma urotelial nos casos que apresente a mutação do FGFR. Pelos motivos listados a seguir:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Pacientes com doença metastática de câncer de bexiga tem um prognóstico reservado, com cerca de 6% tendo sobrevida de 5 anos;</i> <i>- Os tratamentos hoje disponíveis se baseiam em platinas e imunoterapia que tem terapêutica frusta;</i> <i>- Cerca de 20% dos pacientes apresentam mutação do FGFR; - Os estudos mostram que os pacientes têm tido resposta sustentada com o tratamento de erdafitinibe, e tal resposta se mostra superior a linha de tratamento vigente (platina e imunoterapia) nos pacientes com mutação do FGFR;</i> <p><i>Sumariamente, nossa comunidade tem a ganhar com a adesão do medicamento, pois apesar dela mostrar resultados superiores e sustentados apenas nos pacientes com mutação do FGFR em nossa opinião estes justificam a incorporação do erdafitinibe, como assim o fez o FDA”</i></p>	<p>A mera aprovação pelas agências regulatórias não é condição <i>sine qua non</i> para oferta do fármaco na saúde suplementar e cobertura pelo rol de tecnologias da ANS. Os critérios considerados para obtenção de aprovação regulatória e incorporação em um sistema de saúde são distintos. Até o presente momento, nenhuma das agências internacionais de ATS recomendam o uso de erdafitinibe.</p>
<p>Tratamento segundo diretrizes terapêuticas</p>	<p><i>“Erdafitinibe já está incluído em diretrizes clínicas nacionais e internacionais para tratamento do mUC com mutações em FGFR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• National Comprehensive Cancer Network – 2021</i> 	<p>A previsão de tratamento com erdafinitinibe segundo as diretrizes da NCCN e da ESMO não caracteriza condição <i>sine qua non</i> para cobertura do medicamento pela</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>European Society for Medical Oncology – 2019</i> • <i>Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – 2020 Portanto, Erdafitinibe deve ser incorporado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.</i> 	saúde suplementar e inclusão no rol de tecnologias da ANS.
Baixa prevalência e custos	<p><i>“Pacientes com câncer de bexiga em 2 linha apresentam escasso possibilidade de tratamento além do mais que a doença tem comportamento muitas vezes agressivos com progressão e morte precoce após 1 linha ao pensar que apenas 15 % dos pacientes podem ter a mutação FGFR em um cenário de raridade, estamos falando de pouquíssimos pacientes a usar esse recurso, porém a droga pode ter eficácia superior em 30 % de taxa de resposta seria importante incorporação.”</i></p> <p><i>“Não entrando no mérito do aumento dos custos, parece-me que o carcinoma urotelial avançado não tem muitas opções viáveis de tratamento, principalmente nos pacientes (usualmente idosos) inelegíveis à quimioterapia com cisplatina... O fato de haver um biomarcador (FGFR3) que limita o acesso àqueles pacientes com maior possibilidade de benefício também deve ser visto sob uma ótica positiva...”</i></p>	A baixa prevalência de pacientes com carcinoma urotelial metastático e com mutações no FGFR realmente contribui para um menor impacto orçamentário quando avaliada a incorporação do erdafitinibe. No entanto, levando em consideração a baixa prevalência desses pacientes, o impacto orçamentário (IO) acumulado em 5 anos estimado variou de aproximadamente R\$ R\$ 65 milhões (21% de mutação FGFR) a 98 milhões (25% de mutação FGFR) para a saúde suplementar.
Investir em tratamentos eficazes	<p><i>“(...) Especificamente na oncologia, em 2020, o Brasil investiu R\$ 545 milhões em tratamentos e deixamos aqui uma pergunta: quanto deste valor foi investido em tratamentos assertivos, que aumentam as chances de cura e melhoram a qualidade de vida dos pacientes? O nosso entendimento é o de que se essa é a tecnologia indicada e a opção para salvar a vida do paciente e prolongar seu bem estar, a equação financeira deve ser endereçada com ampla negociação junto aos fabricantes, identificando modelos de financiamento já aplicados em mercados internacionais que possam ser replicados no Brasil. Por esse motivo, a nossa defesa se fixa a favor da inclusão da tecnologia Erdafinitibe no ROL da ANS. O LAL constitui a voz de todos os pacientes que precisam dessa tecnologia para, não só dar seguimento ao seu tratamento digno, mas buscar a superação do câncer de bexiga e dar continuidade a seus projetos de vida. Instituto Lado a Lado pela Vida</i></p>	A recomendação preliminar desfavorável à incorporação do erdafitinibe foi emitida devido à ausência de dados robustos para suportar esta decisão. Na ausência de dados robustos e sendo a qualidade da evidência muito baixa, não há como garantir a assertividade dos tratamentos.
	<p><i>“Melhor produto para tratamento de câncer de bexiga em 2ª linha se o paciente for FGFR”</i></p>	Não há como fazer tal afirmação, pois os dados não são comparativos. Ademais, os dados provenientes da

<p>Resultados gerais sobre eficácia do tratamento</p>	<p><i>“Cenário de doença de difícil controle e rápida evolução além de uma parcela grande incapaz de realizar QT eficaz principalmente com envelhecimento populacional. Pacientes com alterações do FGFR com certeza se beneficiam e muito do Erdafitinib.”</i></p>	<p>comparação indireta por MAIC não mostram diferença entre os grupos pembrolizumabe vs. erdafitinibe.</p> <p>Destaca-se que a população alvo do medicamento em questão é refratária a um tratamento quimioterápico anterior. Ademais, os dados apresentados não garantem benefício inequívoco à população frente ao tratamento atualmente ofertado pela saúde suplementar.</p>
<p>Resultados de sobrevida do câncer urotelial</p>	<p><i>“O Carcinoma Urotelial com mutação/fusão FGFR apresenta-se como neoplasia de prognóstico ruim, por ser pouco responsivo aos tratamentos com quimioterapias ou imunoterapia. Dispomos, agora, de medicamento específico e com dados de SLP, ainda que novos estudos e o crivo do tempo e análise prolongada, sejam importantes.”</i></p> <p><i>“(…) De acordo com dados apresentados na literatura, assim como atualização apresentada na ASCO GU 2022, o prognóstico desses pacientes é pior em relação aos não alterados em FGFR, em que a sobrevida global dos alterados é de 13,8 x 26,2 meses dos não alterados. Logo, destaca-se que o Erdafitinibe como terapia alvo que permitirá uma maior sobrevida global a esses pacientes alterados e consequentemente melhor qualidade de vida. Frente a isso, vejo que a recomendação no ROL será altamente benéfica aos pacientes com carcinoma urotelial metastático.”</i></p>	<p>Apesar de haver dados de SLP, esses são provenientes de um estudo fase II, aberto, com 99 pacientes e sem grupo controle. Assim, não há comparação direta com as terapias atualmente disponibilizadas na saúde suplementar.</p> <p>Os dados do erdafitinibe apresentados são provenientes de apenas um estudo, no qual não há um grupo comparador. Os dados comparativos entre o erdafitinibe e as terapias anti-PD-1 e anti-PD-L1 disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar provieram de resumos de congresso que utilizaram o método MAIC para estabelecer comparações indiretas a partir do estudo de braço único supracitado. Embora os resultados pareçam promissores, a interpretação deve ser feita com cautela. Os dados existentes até o momento são incipientes para comprovar benefício frente ao arsenal disponibilizado na saúde suplementar.</p>
<p>Resultados sobre taxa de resposta objetiva</p>	<p>“Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (...) o erdafitinibe é um medicamento oral, capaz de levar a taxas de resposta de em torno de 40%, segundo estudo fase II com 99 pacientes e publicado no The New England Journal of Medicine. Em virtude desta necessidade ainda não atendida, pelo fato de pacientes com esta mutação não responderem a imunoterapia, a aprovação desta droga no Brasil é importante para proporcionar aos pacientes com câncer de bexiga metastático, novas opções de tratamento. Desta forma, a SBOC é a favor a aprovação/inclusão do</p>	<p>Conforme mencionado pela SBOC, a taxa de resposta objetiva de 40% é um dado importante clinicamente, apesar de ser um desfecho substituto proveniente de um estudo fase II, aberto, com alto risco de viés, envolvendo somente 99 pacientes e sem grupo controle.</p> <p>Até o presente momento, não há comparação direta com as terapias atualmente disponibilizadas na saúde suplementar.</p>

	<p><i>medicamento erdafitinibe para carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, conforme indicação em bula aprovada pela Anvisa.”</i></p>	
<p>Resultados envolvendo a metodologia MAIC</p>	<p><i>“Na ausência de comparações diretas, algumas abordagens indiretas de comparação de tratamentos foram consideradas melhores alternativas. No caso em que os dados individualizados dos pacientes (DIP) estão disponíveis para o tratamento alvo enquanto apenas os dados agregados de publicações estão disponíveis para os comparadores, como estudos de braço único, a comparação indireta ajustada (MAIC) torna-se uma opção adequada. A MAIC, potencialmente, fornece efeitos de tratamento relativos imparciais com ajuste às diferenças nas características da população entre os estudos (10). Esse método está se tornando cada vez mais comum nas análises das agências de reembolso de tecnologias em saúde, como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Considerando que o estudo BLC2001, de erdafitinibe, se trata de um estudo clínico fase II e braço único, a MAIC utilizada possibilitou comparar os tratamentos atualmente utilizados para os pacientes com câncer urotelial metastático ou cirurgicamente irressecável, como: docetaxel, vinflunina, pembrolizumabe, atezolizumabe, paclitaxel e combinação de quimioterapias (docetaxel, vinflunina e paclitaxel). Dessa maneira, foi possível analisar como um tratamento como erdafitinibe teria efeito na população-alvo dos estudos clínicos dos medicamentos citados acima, assumindo que a população-alvo está mais próxima daquela representada no estudo concorrente do que em seu próprio estudo e minimizando o risco de viés devido a diferenças nas populações (10). Muresan e cols. mostraram, em 2018, que, até a data, oito submissões feitas ao NICE incluíram MAICs como base da evidência comparativa entre tecnologias, sendo que 6 foram aceitas pela agência (11). Isso mostra que esse tipo de análise de comparação indireta têm sido vista por umas das principais agências de ATS do mundo como uma alternativa de evidência importante no âmbito de ATS.</i></p>	<p>Foram identificados dois resumos de congresso sobre o NICE aceitar submissões com estudos do tipo MAIC.</p> <p>Um deles tentou realizar uma avaliação crítica desses estudos analisando se eram MAICs ancorados ou não ancorados, se havia quantificação do erro sistemático, entre outros pontos. O NICE aceitou submissões com MAIC em seis ocasiões, e a limitação mais comum foi viés induzido por fatores não observados. Outras limitações foram a falta de validação externa dos dados e falta de detalhes estatísticos. Observou-se que as principais preocupações do NICE a respeito dos MAICs e STC (simulated treatment comparisons) foi omitir variáveis prognósticas e modificadores de efeito (12).</p> <p>O outro tratou de como estudos do tipo MAIC e STC superam redes de evidência desconectadas e heterogeneidade em NMA. Sendo que, de sete submissões analisadas, o método foi usado para endereçar uma rede desconectada em três, e para ajustar para heterogeneidade na população do ensaio em quatro. O resumo fala que o método foi aceito para a tomada de decisão, sendo que suas premissas devem estar sujeitas a escrutínio, e são considerados equivalentes a evidência observacional. As limitações observadas foram: falta de racional para escolha do método; justificativa limitada para escolha de variáveis de pareamento; limitada possibilidade de desfechos de pareamento ou de critérios de elegibilidade entre os estudos (13).</p> <p>Independentemente da escolha das análises pelo método MAIC os dados são provenientes de um resumo de congresso publicado em 2019. Até o presente momento, esses dados</p>

		<p>não foram publicados em nenhuma revista científica, com revisão por pares. Não conseguimos ter acesso a informações adicionais desse estudo, sobretudo quanto aos métodos.</p>
<p>Via de administração</p>	<p><i>“Os pacientes acometidos por Câncer Urotelial têm poucas opções terapêuticas ao seu tratamento. Disponibilizar alternativas faz parte do papel da agência reguladora tendo foco no cuidado ao beneficiário de planos de saúde. Adicionalmente, os tratamentos disponíveis são infusionais e por isso já tem cobertura, ainda que tenham menor efetividade. No caso do Erdafitinibe, por ser tratamento oncológico oral, trará benefícios relevantes aos pacientes e sendo um tratamento dentro do conceito de medicina de precisão, sendo possível tratar o paciente certo com a mutação FGFR, contemplando com isso o foco no paciente e também na sustentabilidade do sistema privado de saúde.”</i></p>	<p>De fato, a via de administração do erdafitinibe é mais cômoda que as opções disponíveis, até o momento, na saúde suplementar para tratar a população em questão. Contudo, como supracitado, os dados ainda são incipientes para comprovar benefício frente ao arsenal terapêutico disponibilizado.</p>
<p>Risco de viés e qualidade da evidência</p>	<p><i>A ferramenta (17) também apresenta limitações na análise de estudos de braço único, pois, conforme explicitado na diretriz de utilização, tem como objetivo avaliar o risco de viés de estudos não randomizados que comparam os efeitos na saúde de duas ou mais intervenções. No guia desta ferramenta não há recomendação ou adaptação específica para estudos de fase II com braço único, e a mesma é recomendada para “estudos não randomizados, incluindo estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos controlados de antes e depois, estudos de séries temporais interrompidas e ensaios controlados nos quais os grupos de intervenção são alocados usando um método que fica aquém da randomização completa (às vezes chamados de estudos “quase-randomizados”). Considerando que a Diretriz de Revisão Sistemática (14) e a Diretriz de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde de 2021 (15) não apresentam recomendação de ferramentas avaliação de risco de viés para estudos de fase II, sem braço comparador, para avaliação do risco de viés do estudo de erdafitinibe, foi utilizada a ferramenta proposta por Murad e cols. (2018) (16). O autor é membro do GRADE Working Group e recomenda uma metodologia baseada em critérios previamente estabelecidos por Pierson, Bradford Hills e Newcastle Ottawa com modificações por meio da remoção de itens relacionados ao braço</i></p>	<p>De acordo com o capítulo 25 do <i>Cochrane Handbook</i>, a ferramenta <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) pode ser usada para avaliar o risco de viés em estudos de acompanhamento (coorte); avaliar risco de viés em estudos não controlados antes e depois (incluindo séries temporais interrompidas); e para avaliar o risco de viés em estudos controlados antes e depois.</p> <p>Portanto, os estudos de braço único se encaixam no critério de avaliação da ROBINS-I.</p> <p>Independentemente da ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés, um estudo de braço único tem muitos fatores confundidores envolvidos nos resultados, uma vez que, não é possível controlá-los diante da metodologia empregada.</p> <p>Os principais fatores de contribuição para o risco de viés sério foram: se tratar de um estudo sem grupo comparador, que agrega viés na</p>

	<p><i>comparador e, portanto, não se aplicam itens comparativos e de randomização presentes em outras ferramentas. O resultado da avaliação do estudo BLC2001, por meio da ferramenta proposta por Murad e cols. (2018) (16), indicou baixo risco de viés em todos os domínios de avaliação: seleção, verificação, causalidade e descrição do estudo, indicando que o estudo foi bem conduzido, considerando seu desenho. O contexto das doenças raras representa um grande desafio no desenvolvimento do ensaio clínico direcionados para essas populações. Por conta da menor prevalência, os pesquisadores possuem dificuldade no recrutamento, resultando em estudos com menor número amostral quando comparado a outras patologias (18,19). Portanto, medicamentos para doenças órfãs não devem ser avaliados com as mesmas exigências e critérios de análise utilizados para medicamentos destinados ao tratamento de doenças mais prevalentes.</i></p>	<p>interpretação dos resultados e, também, pelo baixo número amostral, principalmente por ter incluído uma população muito ampla, conforme apresentado no item viés de seleção dos participantes, e quando foram realizadas as análises de subgrupos específicos o estudo não tinha poder.</p>
<p>Resposta e disponibilidade terapêutica em outros contextos</p>	<p><i>“Apesar de ainda não termos dados do estudo fase III, os dados do estudo fase II mostram ótima resposta ao tratamento para pacientes com alteração nos genes FGFR 2 e 3, além de excelente tolerância pela maior parte dos pacientes. Outro fato a ser levado em consideração, é que apenas 15% dos pacientes com câncer urotelial metastático vão apresentar esta alteração genética, então os custos com o tratamento não serão tão elevados. Sendo assim, acho muito importante que esta medicação faça parte do arsenal terapêutico dos nossos pacientes com alteração nos genes FGFR 2 e 3. É importante frisar que esta medicação já foi aprovada pelo FDA e já faz parte do tratamento em outros países, como o Canadá, onde o sistema público arca com as despesas do tratamento.”</i></p>	<p>A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em: um estudo de fase II, envolvendo 99 pacientes, sem um grupo comparador e classificado como risco de viés grave; e em dados de congresso de uma revisão sistemática de comparação indireta por MAIC. Apesar de identificada a necessidade da população para o uso da tecnologia proposta, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados. Ademais, ainda que a população alvo não represente o todo dos pacientes com carcinoma urotelial, o impacto orçamentário (IO) acumulado em 5 anos foi de aproximadamente R\$ 98 milhões considerando 21% de mutação FGFR e de aproximadamente R\$ 65 milhões com 25% de mutação FGFR.</p>
	<p><i>“Como prof Titular e Chefe da Divisão de Urologia do Instituto do Cancer Dr Arnaldo em São Paulo, com forte atuação em tratamento de pacientes com ca de bexiga, observamos que o Erdafitinib não apenas demonstra talvez a única opção de tratamento de enfermidade avançada, onde será extremamente eficiente à 20% dos pacientes, aqueles com alterações de FGFR, como também tem demonstrado eficácia em um grupo de pacientes com enfermidade não musculo invasiva refratários à BCG. (...) Assim, o tratamento com erdafitinib</i></p>	<p>Na submissão proposta, foi considerada somente a população de adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático com alterações dos receptores de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) que apresentam progressão da doença: i) durante ou após uma linha anterior de quimioterapia à base de platina; ou ii) até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou</p>

	<i>à pacientes selecionados, demonstrou eficácia em um cenário em que os tratamentos convencionais não demonstraram, e deve ser incorporado ao ROL da ANS”</i>	adjuvante. Caso seja necessária a avaliação de erdafitinibe para pacientes com enfermidade não músculo invasiva refratários à BCG, esta proposta deve ser enviada formalmente à ANS.
Decisão do Cosaúde	<i>“A maioria dos presentes à reunião do Cosaúde foi favorável à aprovação”</i>	Conforme art. 10-D da Lei nº 9.656/1998, compete a COSAÚDE assessorar a ANS no estabelecimento da amplitude da cobertura assistencial no âmbito da saúde suplementar. O papel consultivo da COSAÚDE tem elevada relevância na atualização do Rol, observando-se que essas manifestações e contribuições devem ser balanceadas com os resultados da análise técnica da proposta, que levam em consideração a segurança, a eficácia e a qualidade das evidências científicas disponíveis para tecnologia em análise.
Natureza do rol, exemplificativo ou taxativo	<p><i>“Entendo ser de extrema importância que o rol de tratamentos/ procedimentos com cobertura pelos planos de saúde não podem diminuir. Os valores pagos aos planos de saúde são muito altos e o consumidor merece ter atendimento para sempre que necessário.”</i></p> <p><i>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor. Sobre esse aspecto, a própria redação do art. 10 da Lei nº 9.656/98 garante a cobertura das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial da Saúde, excluindo tão somente os procedimentos expressamente indicados no referido artigo. Nesse sentido, em que pese o fato do § 4º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 estabelecer que as amplitudes das coberturas, inclusive de transplantes, procedimentos de alta complexidade e tratamentos com antineoplásicos de uso oral serão estabelecidos em norma editada pela ANS, não</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p>

	<p><i>há como considerar a mera interpretação literal do dispositivo e de forma isolada do teor do “caput” do artigo 10 da Lei de Planos de Saúde. Deve-se prevalecer, na realidade, a interpretação sistemática e teleológica, tendo em vista a amplitude de coberturas conferidas pelo legislador ao considerar o tratamento das doenças listadas pela OMS, bem como a evolução da medicina e áreas da saúde. Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde. Ressalte-se, ainda, que a Terceira Turma do Superior Tribunal de Justiça, sedimentou entendimento no sentido de que o Rol de Procedimentos tem caráter exemplificativo: “Superior Tribunal de Justiça AGRVO INTERNO NO RECURSO ESPECIAL. PLANO DE SAÚDE. OBRIGAÇÃO DE FAZER C/C INDENIZAÇÃO POR DANOS MORAIS. 1. TRATAMENTOS MULTIDISCIPLINARES. COBERTURA DE TRATAMENTO. PACIENTE. LIMITAÇÃO DE SESSÕES. ABUSIVIDADE. LISTA DE PROCEDIMENTOS DA ANS. ROL EXEMPLIFICATIVO. ACÓRDÃO RECORRIDO EM HARMONIA COM A JURISPRUDÊNCIA DESTA CORTE SUPERIOR. SÚMULA 83/STJ. 2. JURISPRUDÊNCIA PACÍFICA DA TERCEIRA TURMA. PRECEDENTE EM SENTIDO CONTRÁRIO NA QUARTA TURMA. RATIFICAÇÃO DA JURISPRUDÊNCIA DESTA TURMA. 3. AGRVO IMPROVIDO 1. A jurisprudência desta Corte Superior já sedimentou entendimento no sentido de que, “à luz do Código de Defesa do Consumidor, devem ser reputadas como abusivas as cláusulas que nitidamente afetam de maneira significativa a própria essência do contrato, impondo restrições ou limitações aos procedimentos médicos, fonoaudiológicos e hospitalares (v.g. limitação do tempo de internação, número de sessões de fonoaudiologia, entre outros) prescritos para doenças cobertas nos contratos de assistência e seguro de saúde dos contratantes” (AgInt no AREsp 1.219.394/BA, Rel. Ministro Raul Araújo, Quarta Turma, julgado em 7/2/2019, DJe 19/2/2019). 1.1. Além disso, o “fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista</i></p>	
--	--	--

	<p><i>no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor" (AgRg no AREsp n. 708.082/DF, Relator Ministro João Otávio de Noronha, Terceira Turma, julgado em 16/2/2016, DJe 26/2/2016). 2. Existência de precedente recente da Quarta Turma no sentido de que seria legítima a recusa de cobertura com base no rol de procedimentos mínimos da ANS. 2.1. Ratificação do entendimento firmado desta Terceira Turma quanto ao caráter exemplificativo do referido rol de procedimentos. Precedente. 3. Agravo interno a que se nega provimento."</i></p>	
<p>Autonomia médica</p>	<p><i>"Seguindo o mesmo entendimento, o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, editou súmula que revela a importância da indicação clínica na decisão do procedimento mais adequado ao consumidor. Eis o teor: "Súmula 102: Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS". Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde"</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p> <p>Além disso, conforme art. 10 inciso I da Lei 9.656/98, o tratamento clínico ou cirúrgico experimental é considerado uma exclusão legal de cobertura obrigatória.</p>
<p>Comparador da PICO</p>	<p><i>Escolha de pembrolizumabe como comparador: Atualmente, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e atezolizumabe são imunoterapias que possuem indicação de tratamento do câncer urotelial localmente avançado ou metastático, e cobertura obrigatória pelos planos de saúde privados por serem de administração endovenosa, conforme a Lei nº 9.656, de 1998. É importante ressaltar que nenhum destes medicamentos atualmente disponíveis no mercado brasileiro contempla a indicação específica para a população de pacientes com mutações em FGFR. O pembrolizumabe foi escolhido como</i></p>	<p>O demandante justifica que o pembrolizumabe foi o escolhido porque um estudo de mundo real conduzido no Brasil aponta o fármaco como o inibidor de checkpoint imunológico mais utilizado (50%) em pacientes com esse tipo de carcinoma urotelial. Ademais, outras literaturas sugerem: i) melhor resultado de sobrevida global (SG), dentre as imunoterapias, em relação à quimioterapia (segundo dados de um estudo de fase III); e ii) não haver</p>

	<p><i>comparador para a análise econômica uma vez que este apresentou o melhor resultado de SG vs quimioterapia entre as imunoterapias em seu estudo fase III. Ademais, uma meta-análise em rede (42) analisou 16 estudos randomizados de diferentes imunoterapias e concluiu que os resultados entre agentes PD-1 e inibidores de PD-L1 são similares e sem diferenças estatísticas significativas entre eles. Comparados com pembrolizumabe, a eficácia de nivolumabe foi similar (HR: 1,02; IC 95%: 0,91 - 1,14), assim como para atezolizumabe (HR: 0,97; IC 95%: 0,85 - 1,10) (42). Por fim, um estudo de mundo real conduzido no Brasil com pacientes com carcinoma urotelial metastático e mutação FGFR revelou que pembrolizumabe foi a imunoterapia mais amplamente utilizada, sendo responsável por aproximadamente 50% do mercado (28). A fim de se verificar o impacto do preço do comparador no resultado, já que as imunoterapias apresentam custos de tratamento diferentes entre si, foi conduzida uma análise de custo de tratamento anual para todas a imunoterapias que atualmente possuem a indicação de câncer urotelial localmente avançado ou metastático e cobertura obrigatória pelos planos de saúde privados (pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe e nivolumabe), conforme apresentado na aba “Análise de preços” do arquivo do modelo em Excel®. Considerando diferenças no custo de tratamento entre as imunoterapias disponíveis na saúde suplementar, tais custos foram explorados na análise de sensibilidade determinística com o objetivo de minimizar incertezas sobre o custo do comparador no modelo econômico. Como os dados comparativos de efetividade entre erdafitinibe e pembrolizumabe também foram incluídos na análise de sensibilidade determinística, conclui-se que as possíveis incertezas em relação aos resultados devido à escolha do comparador foram devidamente testadas e apresentadas previamente.</i></p>	<p>diferenças estatisticamente significativas entre atezolizumabe, nivolumabe e durvalumabe (conforme três meta-análises em rede). Porém, a justificativa é frágil. O demandante deveria ter apresentado os resultados comparativos a cada um desses fármacos de cobertura obrigatória e administração intravenosa (pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e atezolizumabe), fornecendo mais subsídios para tomada de decisão no contexto da Saúde Suplementar.</p> <p>Ainda que tenham sido calculados os custos anuais dos tratamentos com os imunoterápicos supracitados (conforme aba custos) eles não foram explorados no modelo de custo-efetividade, custo-utilidade, tampouco na análise de impacto orçamentário. Deste modo, não foram considerados conjuntamente com os dados de efetividade e utilidade destes medicamentos (abas <i>inputs</i> clínicos, utilidade e resultados).</p> <p>No que concerne à análise de sensibilidade determinística, ainda que tenham sido inseridos dados de <i>hazard ratio</i> - HR de sobrevida global - SG e sobrevida livre de progressão - SLP para os imunoterápicos, eles foram iguais (inclusive os intervalos de confiança) para os três medicamentos, denotando que um único valor foi adotado para todos. O mesmo ocorreu para o risco relativo para ORR. Destaca-se que houve previsão de inclusão desses medicamentos na análise de sensibilidade probabilística, contudo os dados não foram apresentados.</p>
<p>Aspectos da avaliação de impacto orçamentário -AIO</p>	<p><i>Duração do tratamento com pembrolizumabe: Seguindo a recomendação em bula do pembrolizumabe, os pacientes no braço comparador do modelo econômico, caso não tenham progredido durante o período segundo a curva de SLP do medicamento, permaneceriam em tratamento por no máximo 2 anos. Após esse período, tais pacientes não receberiam quaisquer medicamentos até que progredissem e</i></p>	<p>A planilha apresentada pelo proponente foi reavaliada e, de fato, o tempo limitado em bula de tratamento com o pembrolizumabe (por até 24 meses) fora considerado no modelo de custo-efetividade. Contudo, como apresentado pelo demandante nesta CP, não foram identificados os custos incorridos com vinflunina nos casos de falha a</p>

	<p><i>passassem a um tratamento subsequente. Para simplificar os cálculos, assumiu-se que os pacientes ainda sem progressão após os 2 anos de tratamento com pembrolizumabe continuariam a seguir a curva de SLP do medicamento, embora não fossem incorridos quaisquer custos com medicação durante o período. O impacto desta suposição no modelo é baixo, uma vez que em 24 meses 99% dos pacientes do braço comparador se encontram nos estados de SPP ou de morte. Tais informações podem ser checadas na aba "Modelo" do arquivo do modelo econômico em Excel®. Vale ressaltar que, uma vez que o tratamento com pembrolizumabe foi considerado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, o limite de 24 meses também está sendo considerado na análise de impacto orçamentário, uma vez que esta utilizou os custos provindos da custo-efetividade.</i></p>	<p>erdafitinibe ou pembrolizumabe, como inicialmente apresentado no dossiê de avaliação econômica.</p>
	<p><i>Custo de diagnóstico da alteração genética no FGFR: Segundo o parecerista, "na reanálise, considerou-se somente o custo total do exame para o número estimado de pacientes que possuam a mutação de FGFR, a partir de dados da literatura". Importante esclarecer que o modelo econômico submetido considerou o custo do teste diagnóstico para toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR, conforme a seguir: Custos com diagnóstico= (Custo do teste genético)/((% pacientes com mUC FGFR) × S (% pacientes com mUC FGFR-) × E) Onde S é a sensibilidade e E a especificidade, ambos do exame PCR. Desta maneira, são considerados nos custos indivíduos com e sem a mutação, assim como a ocorrência de verdadeiros e falsos positivos, de maneira a melhor refletir os gastos com exame de O diagnóstico na prática clínica.</i></p>	<p>No relatório do parecerista não fora mencionado que o modelo econômico submetido não considerou o custo do teste diagnóstico para toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR. Pelo contrário, o texto apresentou:</p> <p>"A planilha apresentada é passível de reprodução, contudo algumas informações, fórmulas e cálculos apresentados poderiam ter sido pormenorizados (apresentadas notas explicativas) para maior clareza e compreensão do raciocínio feito pelo demandante. A exemplo do cálculo feito para ajuste do valor do teste de FGRG para contemplar indivíduos com e sem a mutação em questão, assim como verdadeiros e falsos positivos e os respectivos complementares."</p> <p>"O custo diagnóstico para identificação da mutação FGFR foi ajustado para contemplar o custo da realização do teste em toda população elegível para identificar a mutação, não contemplando apenas o custo incorrido com a população que seria tratada com erdafitinibe. Contudo, não foi explicitado de forma clara para o leitor os cálculos e fórmulas utilizadas para</p>

		<p>tal. Após análise minuciosa da planilha, foi possível identificar o cálculo realizado, que computou indivíduos com e sem a mutação assim como verdadeiros positivos, falsos positivos e os respectivos complementares”.</p> <p>Logo, o parecerista menciona que apesar de o documento não explanar o ajuste, foi possível identificar o cálculo realizado para que o valor do teste contemplasse para toda a população elegível para identificação da mutação (isto é, toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR). Tal justificativa foi apresentada porque os valores foram computados nos custos incorridos com o erdafitinibe, no modelo.</p> <p>Na aba custos da planilha, em custos de administração e diagnóstico no primeiro ciclo há: “Custo do teste diagnóstico¹/ (FGFR * Sensitivity + (1-FGFR) * (1-Specificity)) + Custos de administração”. Em que FGFR é a incidência da mutação na população; <i>Sensitivity</i> é a sensibilidade do teste, também nomeada por verdadeiros positivos; 1-FGFR é a incidência dos que não possuem a mutação; <i>Specificity</i> é a especificidade do teste diagnóstico; e 1-Specificity são os falsos positivos.</p> <p>Na reanálise (feita pelo demandante), o custo total do exame foi considerado para os pacientes que seguiriam em segunda linha terapêutica.</p>
	<p><i>Limitações da análise de custo-efetividade: Em relação à análise de custo-efetividade, conforme mencionado anteriormente, pembrolizumabe foi o tratamento comparador de escolha. Contudo, atezolizumabe, durvalumabe e nivolumabe também foram considerados no modelo por meio da análise de sensibilidade determinística. Com relação à extrapolação, vale ressaltar que as curvas de SG e SLP para erdafitinibe foram retiradas do estudo BLC2001 (18), cuja população é</i></p>	<p>No dossiê enviado, não foram discutidas as limitações do modelo. Os pontos apresentados nesta consulta pública como limitações não foram discutidos no dossiê.</p> <p>No tocante à escolha do comparador, o demandante justifica porque o pembrolizumabe foi o escolhido, contudo a justificativa é frágil. O demandante deveria ter apresentado os resultados</p>

¹ O custo do teste diagnóstico teve o valor retirado do D-TISS 2019 40503798.

	<p><i>composta por 87 pacientes que falharam ao tratamento com quimioterapia e 12 que ainda não haviam se submetido à quimioterapia. Considerando que a população-alvo desta submissão seja de pacientes previamente tratados com quimioterapia e apenas 12% da população do estudo não havia sido tratada previamente com quimioterapias, o impacto desses pacientes no resultado final é pouco significativo. De qualquer forma, como os valores de Hazard Ratio foram posteriormente avaliados nas análises de sensibilidade, esse risco de viés é reduzido.</i></p> <p><i>Uma fonte potencial de viés que não pôde ser abordada na MAIC ocorre devido ao fato de que todos os pacientes no ensaio BLC2001 (18) tinham mutação FGFR, porém os ensaios clínicos dos comparadores não apresentavam dados específicos apenas para essa população, uma vez que o erdafitinibe é a primeira terapia direcionada para pacientes com tais mutações. Portanto, não se sabe quantos pacientes nos estudos comparadores tiveram tal mutação, o que pode indicar que seus resultados para tais pacientes estejam superestimados, uma vez que a literatura indica que a presença da mutação FGFR faz com que a doença progrida mais rapidamente e responda pior ao tratamento com imunoterapias (8,13). Entretanto, é importante ressaltar novamente que todos os parâmetros de maior significância para os resultados do modelo foram testados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística. No presente caso, 97,5% das mil iterações apresentaram resultados em AVAQ superiores para erdafitinibe e em 75,1% dos casos pembrolizumabe apresentou resultado em AVAQs abaixo do mínimo valor de AVAQs observado para erdafitinibe, que foi de 0,820.</i></p>	<p>comparativos a cada um desses fármacos de cobertura obrigatória e administração intravenosa. Caracterizando, portanto, uma limitação do estudo.</p>
	<p><i>População-alvo e custos na análise de impacto orçamentário: O parecerista mencionou que "é importante notar que durante a simulação do período de tratamento, após se estimar a incidência, foi considerado o seguimento de apenas um ano, não tendo sido considerada a prevalência dos casos que seguiriam em tratamento nos anos subsequentes conforme as curvas de SLP apresentadas". No entanto, no modelo de impacto orçamentário, todos os pacientes considerados permaneceram em tratamento até o fim da simulação em 2026, ou seja, aqueles que entraram em 2022 receberam 5 anos de tratamento; aqueles que entraram em 2023 receberam 4 anos de</i></p>	<p>Na planilha de Excel apresentada pelo demandante, constava o período médio de sobrevida conforme tratamento (percentual de pacientes vivos até 2024, numa análise de mortalidade). No entanto, na análise de impacto orçamentário foi utilizada a curva da SLP. À população apresentada, deveria ter sido acrescentado o número de pacientes que ainda permanecia em tratamento nos anos subsequentes, conforme as curvas de SLP apresentadas. Isto é, ao considerar a SLP, não seriam todos os pacientes que</p>

	<p><i>tratamento, e assim por diante. Não foram consideradas taxas de progressão ou de mortalidade no cálculo da população-alvo do impacto orçamentário, pois os custos de tratamento para cada ano foram retirados do modelo de custo-efetividade, que já considera as curvas de SLP e SG para cada braço de tratamento. A fim de se testar as discrepâncias entre os modelos de impacto orçamentário do parecerista e do demandante, foram aplicados os mesmos dados de epidemiologia usados pelo parecerista no modelo do demandante, mantendo-se todo o restante como estava, e os resultados obtidos foram muito próximos. Enquanto o impacto orçamentário em 5 anos do parecerista (para a situação 2) foi de R\$ 65.131.079, o modelo do demandante ofereceu um resultado de R\$ 68.971.748, ainda mais conservador. A pequena discrepância de 6% ao final de 5 anos de análise é explicada pelo fato de que o demandante considerou os custos de tratamento anuais vindos do modelo de custo-efetividade (que incluem medicação, infusão, recursos médicos e curvas de SLP e SG de cada medicamento), enquanto que o parecerista adotou apenas os custos com medicação e infusão e as curvas de SLP. Desta maneira, conclui-se que o resultado da análise de impacto orçamentário proposta pelo parecerista é semelhante ao submetido pela Janssen, reforçando a robustez do modelo.</i></p>	<p>continuariam o tratamento até o fim da simulação em 2026. Para os anos subsequentes, só permaneceriam no modelo os que continuassem vivos e ainda fossem elegíveis ao tratamento (observado o tempo total recomendado).</p> <p>De toda forma, os novos cálculos apresentados pelo demandante estão próximos dos valores apresentados pelo parecerista.</p>
	<p><i>Dados de epidemiologia na análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma nova busca em dados epidemiológicos, conforme sugestão do parecerista, e considerou-se os seguintes dados: prevalência da doença entre mulheres de 0,0110%, e entre homens de 0,0303% (43); porcentagem de pacientes diagnosticados com doença músculo invasiva de 30% (44); e proporção de pacientes com alterações no FGFR de 26% (45). Para o cálculo da taxa de prevalência foram considerados os dados de prevalência da doença no Brasil (11.917 mulheres e 31.628 homens) e de tamanho da população brasileira (108.123.626 mulheres e 104.435.783 homens) encontrados no Globocan para o ano de 2020 (43). Com relação à proporção de pacientes com mutações no FGFR, foram testados os dois valores encontrados na literatura e utilizados pelo parecerista: 21%, de acordo com Ross e cols. (2016) (45), e 25,5%, de acordo com Monteiro e cols. (2021) (28). Entretanto, é importante ressaltar que, conforme levantado pelos próprios autores, o dado de 25,5% de</i></p>	<p>O demandante refez os cálculos de impacto orçamentário a partir de novos parâmetros epidemiológicos, dos quais alguns se assemelham aos apresentados pelo parecerista. Os novos resultados para a situação 2 foram semelhantes aos encontrados pelo parecerista.</p> <p>Cabe destacar ainda que esses critérios citados pelo contribuinte não são os únicos considerados para tomada de decisão. O corpo de evidências tem qualidade muito baixa, o que resulta em incertezas importantes em relação aos desfechos avaliados. Ademais, outros estudos avaliando erdafitinibe para essa população estão sendo conduzidos e poderão fornecer subsídios adicionais para tomada de decisão.</p>

	<p><i>Monteiro e cols. pode estar superestimado, pois alguns pacientes já haviam sido testados para mutações do FGFR antes de entrar no estudo (28), de maneira que o valor de 21% pode ser mais verossímil. O novo resultado de impacto orçamentário em 5 anos obtido a partir da atualização dos dados de epidemiologia foi de R\$ 56.516.809, considerando-se 21% dos pacientes com mutações no FGFR, e de R\$ 69.973.192, caso 25,5% dos pacientes tenham as mutações. O valor médio de impacto orçamentário anual foi de aproximadamente R\$ 11,3 milhões para a primeira situação e de 13,7 milhões para a segunda situação. O novo resultado de impacto orçamentário é relativamente baixo para o sistema de saúde suplementar como um todo, com o aumento por beneficiário mensal estimado de apenas R\$ 0,03, além dos resultados clínicos positivos para ambos os desfechos incluídos na análise de custo-efetividade. Além disso, ao se analisar as incorporações de medicamentos oncológicos na última atualização do rol, encontrou-se uma média de aproximadamente R\$ 203 milhões de impacto orçamentário em 5 anos, o que coloca a incorporação de erdafitinibe dentro deste intervalo e bastante abaixo da faixa média.</i></p>	
	<p><i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário: Novos parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário (que usou como base o valor de 21% de pacientes com alterações no FGFR) a fim de se verificar o impacto dos mesmos nos resultados. São eles: market share inicial de erdafitinibe (considerando-se um aumento constante de 10% a cada ano), custos com diagnóstico das alterações no FGFR, custo do manejo da doença nos estados de SLP e SPP e custo de fim de vida. Todos os novos parâmetros foram variados em 20% para mais e para menos, exceto os custos com medicamentos, em que o preço fábrica (PF 18%) publicado pela CMED, determina o preço máximo de comercialização. Os parâmetros de maior influência sobre o resultado foram os custos de erdafitinibe e pembrolizumabe, as proporções de pacientes em 2ª linha de tratamento e com alterações no FGFR e o market share inicial de erdafitinibe. Demais custos praticamente não alteraram o resultado final, com variações inferiores a 0,5% para mais e para menos. Sobre o market share de erdafitinibe, vale ressaltar que não existem</i></p>	<p>O demandante havia apresentado uma análise de sensibilidade determinística em que foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível e os preços dos medicamentos intervenção e comparador. Em regra, os dados foram variados em 20% para mais e para menos, com exceção das populações feminina e masculina contempladas pela saúde suplementar, cuja variação foi mais conservadora (5%); e dos dados epidemiológicos, cujas referências estipulavam um intervalo de valores específicos, como foi o caso da proporção de pacientes em segunda linha (que conforme a literatura, a variação estava entre 30% a 55%). Segundo a análise, os parâmetros de maior influência sobre o resultado do impacto orçamentário foram os preços dos medicamentos e as proporções de pacientes em segunda linha, com mutações no FGFR e com metástase.</p>

	<p><i>fontes publicadas que podem ser usadas como boas estimativas para essa variável, entretanto optou-se por seguir com penetração de mercado agressiva, chegando a 80% em 5 anos, por se tratar do primeiro tratamento específico para a população-alvo. Ainda assim, ao se variar este parâmetro na análise de sensibilidade determinística em 20%, a variação do resultado final foi de 15% para mais e para menos, com impacto orçamentário máximo de aproximadamente R\$ 65 milhões.</i></p>	<p>Importante ter havido a inserção de novos parâmetros na análise de sensibilidade e observado que os parâmetros de maior influência sobre o resultado seguiam sendo praticamente os mesmos (custos de erdafitinibe e pembrolizumabe, as proporções de pacientes em 2ª linha de tratamento e com alterações no FGFR).</p> <p>Contudo, cabe destacar que o impacto orçamentário não foi o único determinante para a tomada de decisão da ANS. A certeza na evidência existente para o medicamento, até então, é muito baixa, pois a evidência é composta por um estudo de fase II, braço único, com risco de viés sério e um resumo de uma revisão sistemática com comparação indireta (MAIC) com algumas terapias de interesse, mas com metodologia questionável, dada a ausência de informações mais detalhadas sobre os métodos. Ainda que os resultados pareçam promissores, os dados são incipientes para subsidiar a incorporação pelo sistema de saúde suplementar.</p>
--	---	--

4.2. Outras considerações:

<p>Das 109 contribuições apresentadas, 24 foram concordantes com a recomendação preliminar, contudo 14 apresentaram justificativa contrária à não incorporação, denotando que as respostas foram equivocadas. Dessas 24, oito apresentaram justificativas dúbias e apenas duas foram de fato concordantes com a recomendação preliminar e provieram de operadores de saúde.</p> <p>Uma contribuição foi concordante/discordante parcialmente da recomendação preliminar.</p> <p>Oitenta e quatro contribuições foram discordantes da recomendação preliminar. No entanto, duas tratavam acerca da natureza do rol, se exemplificativo ou taxativo.</p> <p>Foram oferecidas respostas tanto para as contribuições concordantes quanto para as discordantes da recomendação preliminar.</p> <p>Cinco contribuições discordantes da recomendação preliminar apresentaram textos idênticos, provenientes de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, conselho profissional ou outra categoria de contribuinte. Outras duas justificativas também foram parelhas, mas provenientes de empresa/indústria e outros contribuintes.</p> <p>A empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada nos enviou 18 contribuições em sequência, com tópicos sobre:- Características da doença; - Necessidades não atendidas;</p>

- Valor clínico de erdafitinibe;
- Estudos clínicos para doenças raras e terapias-alvo;
- Importância do desfecho de taxa de resposta;
- O estudo de comparação indireta (MAIC);
- Risco de viés e qualidade da evidência;
- Escolha de pembrolizumabe como comparador;
- Duração do tratamento com pembrolizumabe;
- Custo de diagnóstico da alteração genética no FGFR;
- Limitações da análise de custo-efetividade;
- População-alvo e custos na análise de impacto orçamentário
- Dados de epidemiologia na análise de impacto orçamentário
- Análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Todos os tópicos já foram discutidos ao longo desta consulta pública. Entendemos que a política para doenças raras pode apresentar características distintas para avaliação da tecnologia, como por exemplo aceitar uma evidência de estudo fase 2 para incorporação. Neste relatório, deixamos claro que se trata de uma doença rara, porém identificamos que há estudos maiores em desenvolvimento; portanto, há possibilidade de desenvolver estudos maiores mesmo em doenças raras, visando uma decisão mais assertiva. Um estudo publicado em janeiro de 2022 na *Journal of Clinical Epidemiology* avaliou todas as aprovações aceleradas do FDA (254 aprovações), ou seja, aquelas que se basearam em estudos de braço único para a tomada de decisão. O estudo conclui que embora a concessão das aprovações aceleradas do FDA com base em estudos de braço único esteja aumentando, o tamanho do efeito observado nesses estudos foi, em média, modesto. Este resultado pode ser atribuído ao alto risco de viés desses estudos, uma vez que, quando os efeitos dos estudos foram plotados graficamente, 53% dos aprovados cruzaram a linha a nulidade.

5. Referências

1. American Cancer Society. Bladder Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. Cancer A-Z. 2019. p. 24. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8559.00.pdf>
2. American Cancer Society. Survival Rates for Breast Cancer.
3. American Cancer Society. Survival Rates for Prostate Cancer.
4. van Rhijn BWG, Mertens LS, Mayr R, Bostrom PJ, Real FX, Zwarthoff EC, et al. FGFR3 Mutation Status and FGFR3 Expression in a Large Bladder Cancer Cohort Treated by Radical Cystectomy: Implications for Anti-FGFR3 Treatment?† *Eur Urol.* 2020 Nov;78(5):682–7.
5. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema único de Saúde (SUS). 2014. p. 41.

6. Saúde Base ao profissional de. Opdivo (nivolumabe).
7. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Dec;125(13):1716–1716.
8. Baldia PH, Maurer A, Heide T, Rose M, Stoehr R, Hartmann A, et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations in squamous differentiated bladder cancer: a putative therapeutic target for a small subgroup. *Oncotarget.* 2016 Nov;7(44):71429–39.
9. Fischbach A, Rogler A, Erber R, Stoehr R, Poulsom R, Heidenreich A, et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene amplifications are rare events in bladder cancer. *Histopathology.* 2015 Apr;66(5):639–49.
10. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak.* 2018 Feb;38(2):200–11.
11. Muresan B, Hu Y, Postma MJ, Ouwens MJ, Heeg B. PCN63 - REVIEW OF NICE HTA SUBMISSIONS INCLUDING MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS AND SIMULATED TREATMENT COMPARISONS. *Value Heal [Internet].* 2018 Oct;21:S24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518334454>
12. Muresan B, Hu Y, Postma MJ, Ouwens MJ, Heeg B. PCN63 - REVIEW OF NICE HTA SUBMISSIONS INCLUDING MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS AND SIMULATED TREATMENT COMPARISONS. *Value Heal [Internet].* 2018 Oct 1;21:S24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.145>
13. Ivanescu C, Skaltsa K, Král P. Acceptance of Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison Methods In Nice Assessments. *Value Heal [Internet].* 2017 Oct 1;20(9):A695. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1785>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de, Saúde. G e I de T em. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021;
15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico - Científicos: 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. 2021;98.
16. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Med.* 2018 Apr;23(2):60–3.
17. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M H, D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A KJ, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ S, B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF HJ. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance. Vol. 355, *BMJ.* 2016. p. i4919.

18. Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):184–90.
19. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical Trials in Rare Disease. *J Child Neurol*. 2013 Sep;28(9):1142–50.

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	15
Tecnologia em saúde	Venetoclax
Indicação de uso	Tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH, visando a incorporação do medicamento Venetoclax indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	86	95,56%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	3	3,33%
Discordo da recomendação preliminar	1	1,11%
Total Geral	90	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	32	35,56%
Outro	9	10,00%
Conselho Profissional	9	10,00%
Interessado no tema	8	8,89%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	6,67%
Paciente	6	6,67%
Grupos/associação/organização de pacientes	5	5,56%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	4,44%
Sociedade médica	4	4,44%
Órgão de defesa do consumidor	2	2,22%
Empresa/Indústria	2	2,22%
Entidade representativa de operadoras	1	1,11%
Operadora	1	1,11%
Instituição de saúde	1	1,11%
Total Geral	90	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Entre os argumentos concordantes com a recomendação preliminar do COSAÚDE, a maioria das contribuições reiterou os benefícios clínicos da tecnologia reportados no estudo CLL14, destacando como diferencial o tempo fixo e reduzido de tratamento na comparação com outras terapias disponíveis;
- Algumas contribuições foram ao encontro da incorporação, entretanto, propuseram diferentes diretrizes de utilização (DUT). A seguir são sumarizadas as propostas identificadas na consulta pública:
 - PROPOSTA 1
 - 1. Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH a LLC é uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados nunca haverá necessidade de tratamento. É consenso entre hematologistas que apenas pacientes com doença sintomática (definida pelos critérios do iwCLL: presença de citopenias, organomegalias, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento com objetivo de controle prolongado da doença;
 - 2. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou clearance de creatinina < 6).
 - PROPOSTA 2
 - 1. Pacientes que apresentem doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL, tais como presença de citopenias, organomegalias e sintomas constitucionais – cito, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento medicamentoso com objetivo de controle prolongado da doença;
 - 2. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou com clearance de creatinina).
 - PROPOSTA 3
 - 1. Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL);
 - 2. Pacientes com idade > 65 anos;
 - 3. Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (critérios CIRS >6 ou clearance de creatinina).
 - PROPOSTA 4
 - Pacientes não candidatos a RFC (frágeis) ou com indicações claras (del 17p) em primeira linha ou em linhas sequenciais.
- Apenas uma contribuição foi classificada pelo participante como discordante da recomendação preliminar do COSAÚDE. No entanto, constatou-se que o argumento apresentado foi favorável à recomendação preliminar do COSAÚDE.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Concordo com a recomendação preliminar		
Tempo de tratamento	“(…) Tive oportunidade de acompanhar um paciente que recebeu o esquema acima com boa tolerância e impressionante eficácia (melhora completa dos sintomas com 20 dias de tto). A principal vantagem deste esquema (veneto anti-CD20) é que se trata de um tratamento FINITO (12 meses)!!! Os demais esquemas aprovados para esta indicação são usados até a progressão (na prática 4-5 anos) o que torna o tratamento menos tolerante pelos pacientes e altamente oneroso para o sistema que financia o tratamento.”	A duração de tratamento fixa e reduzida na comparação com ibrutinibe, opção oral atualmente disponível na saúde suplementar, é o principal motivo para reduzido custo e impacto orçamentário. Outros comparadores, ainda que de menor custo, promovem menor sobrevida livre de progressão que venetoclax + obinutuzumabe.
Taxa de remissão completa e toxicidade	“Venetoclax mudou o tratamento da Leucemia linfocítica crônica permitindo uma taxa de remissão completa alta com toxicidade muito tolerável. Sem necessidade de uso de quimioterápicos convencionais e com taxa de internação por complicações mais baixa que a opção FCR.”	O argumento, provavelmente embasado na experiência profissional do participante, contribui para preencher uma lacuna na literatura relacionada à segurança comparativa de venetoclax + obinutuzumabe e FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe). Entretanto, é importante destacar que, atualmente, espera-se predomínio na utilização de ibrutinibe (opção mais eficaz dentre as disponíveis no rol) e, na comparação com essa alternativa, não foi identificada diferença de toxicidade.
Proposta de DUT	A UNIMED reitera a proposta de DUT apresentada durante a 2ª Reunião Técnica do COSAÚDE:	Contribuição registrada para posterior análise em

	<p>“(…) 1.Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH a LLC é uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados nunca haverá necessidade de tratamento. É consenso entre hematologistas que apenas pacientes com doença sintomática (definida pelos critérios do iwCLL: presença de citopenias, organomegalias, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento com objetivo de controle prolongado da doença. 2.População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou clearance de creatinina 65 anos, 3.Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (clearance de creatinina 6).”</p>	<p>caso de recomendação final favorável.</p>
<p>Proposta de DUT</p>	<p>A ABRALÉ tece as seguintes considerações sobre a proposta de DUT apresentada pela UNIMED Brasil: “(...) I. Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH-CT durante a sua apresentação, a LLC é, por definição, uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados com LLC nunca haverá necessidade de intervenção terapêutica. É consenso entre os hematologistas que apenas os pacientes que apresentem doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL, tais como presença de citopenias, organomegalias e sintomas constitucionais – cito, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento medicamentoso com objetivo de controle prolongado da doença. II. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou com clearance de creatinina. III. Fatores citogenético-moleculares de alto risco (del17p ou del/mutação TP53, status mutacional do gene IGVH e cariótipo complexo): os dados já maduros do estudo CLL14, incluídos no dossiê e apresentados pela ABHH-CT durante a 2a Reunião Técnica, deixam claro que os benefícios reportados em termos de objetivo primário (Sobrevida Livre de Progressão - SLP) e objetivos secundários (Doença Residual Mínima - DRM e Tempo Para Próximo Tratamento - TPT) foram amplamente favoráveis ao braço do estudo em que os pacientes receberam tratamento com a combinação venetoclax obinutuzumabe. A diferença estatisticamente significativa de SLP, DRM e TPT foi observada entre os braços do estudo (venetoclax obinutuzumabe versus imunoquimioterapia com clorambucil obinutuzumabe), independentemente da presença ou ausência dos fatores de risco</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>

	<p>citogenético-moleculares. Adicionalmente, é importante lembrar que a realização dos exames citogenético-moleculares possui desafios práticos na saúde suplementar, como por exemplo o fato do Rol atual não prever cobertura obrigatória para o exame do status mutacional do IGVH, dificultando a implementação de forma equânime deste critério. Fatores como a capacidade instalada da rede privada para prover tais exames também precisam ser avaliados nas diferentes regiões, uma vez que em virtude da sua especificidade e alto custo muitas vezes são restritos aos laboratórios de grandes centros. Assim sendo, com base no exposto até o momento, a ABHH considera que, caso seja imprescindível a especificação de DUT para a tecnologia “venetoclax em combinação com obinutuzumabe” para a primeira linha de tratamento da LLC, é admissível que esta contenha os termos e critérios seguintes: 1) Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL) 2) Pacientes com idade > 65 anos 3) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (definidas por clearance de creatinina 6) (...)”</p>	
<p>Outros aspectos</p>	<p>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor. Sobre esse aspecto, a própria redação do art. 10 da Lei nº 9.656/98 garante a cobertura das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial da Saúde, excluindo tão somente os procedimentos expressamente indicados no referido artigo. Nesse sentido, em que pese o fato do § 4º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 estabelecer que as amplitudes das coberturas, inclusive de transplantes, procedimentos de alta complexidade e tratamentos com antineoplásicos de uso oral serão estabelecidos em norma editada pela ANS, não há como considerar a mera interpretação literal do dispositivo e de forma isolada do teor do “caput” do artigo 10 da Lei de Planos de Saúde. Deve-se prevalecer, na realidade, a interpretação sistemática e teleológica, tendo em vista a amplitude de coberturas conferidas pelo legislador ao considerar o tratamento das doenças listadas pela OMS, bem como a evolução</p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta</p>

	<p>da medicina e áreas da saúde. Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde. Ressalte-se, ainda, que a Terceira Turma do Superior Tribunal de Justiça, sedimentou entendimento no sentido de que o Rol de Procedimentos tem caráter exemplificativo: "Superior Tribunal de Justiça AGRADO INTERNO NO RECURSO ESPECIAL. PLANO DE SAÚDE. OBRIGAÇÃO DE FAZER C/C INDENIZAÇÃO POR DANOS MORAIS. 1. TRATAMENTOS MULTIDISCIPLINARES. COBERTURA DE TRATAMENTO. PACIENTE. LIMITAÇÃO DE SESSÕES. ABUSIVIDADE. LISTA DE PROCEDIMENTOS DA ANS. ROL EXEMPLIFICATIVO. ACÓRDÃO RECORRIDO EM HARMONIA COM A JURISPRUDÊNCIA DESTA CORTE SUPERIOR. SÚMULA 83/STJ. 2. JURISPRUDÊNCIA PACÍFICA DA TERCEIRA TURMA. PRECEDENTE EM SENTIDO CONTRÁRIO NA QUARTA TURMA. RATIFICAÇÃO DA JURISPRUDÊNCIA DESTA TURMA. 3. AGRADO IMPROVIDO 1. A jurisprudência desta Corte Superior já sedimentou entendimento no sentido de que, "à luz do Código de Defesa do Consumidor, devem ser reputadas como abusivas as cláusulas que nitidamente afetam de maneira significativa a própria essência do contrato, impondo restrições ou limitações aos procedimentos médicos, fonoaudiológicos e hospitalares (v.g. limitação do tempo de internação, número de sessões de fonoaudiologia, entre outros) prescritos para doenças cobertas nos contratos de assistência e seguro de saúde dos contratantes" (AgInt no AREsp 1.219.394/BA, Rel. Ministro Raul Araújo, Quarta Turma, julgado em 7/2/2019, DJe 19/2/2019). 1.1. Além disso, o "fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor" (AgRg no AREsp n. 708.082/DF, Relator Ministro João Otávio de Noronha, Terceira Turma, julgado em 16/2/2016, DJe 26/2/2016). 2. Existência de precedente recente da Quarta Turma no sentido de que seria legítima a recusa de cobertura com base no rol de procedimentos mínimos da ANS. 2.1. Ratificação do entendimento firmado desta Terceira Turma</p>	<p>Resolução Normativa e seus anexos.</p>
--	--	---

	<p>quanto ao caráter exemplificativo do referido rol de procedimentos. Precedente. 3. Agravo interno a que se nega provimento.</p> <p>Seguindo o mesmo entendimento, o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, editou súmula que revela a importância da indicação clínica na decisão do procedimento mais adequado ao consumidor. Eis o teor: “Súmula 102: Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS”. Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde.”</p>	
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar		
Proposta de DUT	<p>“(…) O G-Ven (12 ciclos) comparado ao G-Clorambucil (12 ciclos), em um único estudo disponível incluindo pacientes com LLC virgens de tratamento e portadores de comorbidades (inelegíveis à esquemas com fludarabina), mostrou ganho significativo em sobrevida livre de progressão; ganho significativo em taxa de resposta geral e taxa de doença residual mínima não detectável. (...) A análise de custo-efetividade deriva de um estudo conduzido apenas em pacientes com comorbidades, potencialmente inelegíveis à fludarabina e não é transponível para toda a população de LLC. Não foi demonstrado que a tecnologia seja a melhor quando os pacientes são elegíveis à dose completa de fludarabina. (...) A estratégia VenG foi incorporada por diversas agências pelo mundo, porém foi direcionada para uma seleção específica de pacientes. Na Austrália e Canadá, a tecnologia foi incorporada para pacientes adultos com LLC, com comorbidades, previamente não tratados e inelegíveis para o tratamento com fludarabina. No Reino Unido, foi incorporado para pacientes adultos com LLC previamente não tratados com deleção 17p ou mutação TP53 ou inelegíveis para tratamento com FCR ou bendamustina rituximabe. Assim sendo, com base na análise das evidências, concordamos com a recomendação preliminar da ANS que sugere a incorporação do medicamento, porém obedecendo a especificação de DUT para a</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>

	primeira linha de tratamento da LLC com os seguintes critérios: 1) Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL) 2) Pacientes com idade > 65 anos 3) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (critérios CIRS >6 ou clearance de creatinina).”	
Proposta de DUT	Medicamento útil para tratamento da LLC. Manteria recomendações para uso em pacientes não candidatos a RFC (frágeis) ou com indicações claras (del 17p) em primeira linha ou em linhas sequenciais.	Contribuição registrada para posterior análise.

4.2. Outras considerações:

Algumas contribuições pareciam incompletas/truncadas e mesmo a procura pela continuação do texto em outras participações não permitiu a compreensão da contribuição e por isso não foram aqui apresentadas e analisadas.

Relatório Final da COSAÚDE – Risanquizumabe para Psoríase moderada a grave (UAT 07)

No dia 19 de abril de 2022, no primeiro dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Risanquizumabe para Psoríase moderada a grave.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública 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, não houve manifestações adicionais por parte dos membros integrantes da COSAÚDE quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	07
Tecnologia em saúde	Risanquizumabe
Indicação de uso	Psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) em pacientes adultos.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Abbvie Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento Risanquizumabe, indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), em pacientes adultos.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	168	96,00%
Discordo da recomendação preliminar	6	3,43%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,57%
Total Geral	175	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	53	30,29%
Paciente	26	14,86%
Interessado no tema	24	13,71%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	21	12,00%
Outro	15	8,57%

Conselho Profissional	14	8,00%
Empresa/Indústria	4	2,29%
Consultoria	3	1,71%
Sociedade médica	3	1,71%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	3	1,71%
Operadora	2	1,14%
Grupos/associação/organização de pacientes	2	1,14%
Órgão de defesa do consumidor	2	1,14%
Entidade representativa de operadoras	1	0,57%
Prestador	1	0,57%
Instituição acadêmica	1	0,57%
Total Geral	175	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Medicamento eficaz;
- Melhora da qualidade de vida;
- Ampliação das opções terapêuticas;
- Medicamento seguro;
- Sustentabilidade do setor (medicamento custo-efetivo).

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Ampliação das opções terapêuticas Medicamento eficaz e seguro	<p>“Apesar da recente introdução de novos tratamentos biológicos no manejo da psoríase, muitos pacientes continuam com necessidades não atendidas.”</p> <p>“O medicamento risanquizumabe é mais uma alternativa terapêutica para quem possui doença avançada. Por ser tratar de uma doença crônica e sistêmica quando o paciente já tem a forma grave vai necessitar ao longo da sua vida do tratamento de mais que um biológico.”</p> <p>“Superioridade comprovada através de estudos de</p>	<p>Considerando o complexo manejo da psoríase, é importante que o arsenal terapêutico seja variado tanto no tratamento convencional quanto no tratamento com imunobiológicos. O Rol já prevê a cobertura para os imunobiológicos adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquimumabe e ustequimumabe para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional.</p> <p>Assim, a incorporação do risanquizumabe ao Rol seria mais uma opção terapêutica</p>

	<p>comparação direta com 3 medicamentos representantes das principais classes terapêuticas no tratamento da psoríase moderada a grave."</p> <p>"O medicamento risanquizumabe tem alta eficácia, segurança e efeito sustentado para psoríase."</p>	<p>que, considerando as evidências científicas apresentadas, representa uma opção eficaz e segura no tratamento da psoríase moderada a grave refratária ao tratamento convencional.</p>
<p>Sustentabilidade do setor (medicamento custo-efetivo)</p>	<p>"A análise de custo-utilidade apresentada à ANS identificou uma dominância de risanquizumabe em relação a cinco dos sete comparadores (medicamentos imunobiológicos já incorporados no ROL), e obteve um cenário de maior custo e maior efetividade/utilidade em relação aos outros dois. Além disso, segundo o modelo de impacto orçamentário apresentado, risanquizumabe tende a gerar economia ao sistema de saúde suplementar."</p> <p>"o risanquizumabe é o medicamento biológico de maior eficácia no tratamento da psoríase, e além de todo perfil de eficácia e segurança demonstrado através dos estudos head to head e metanálises em rede, a droga em questão vai de encontro a sustentabilidade do sistema de saúde, uma vez que se enquadra entre os 3 medicamentos biológicos com menor custo anual de tratamento."</p>	<p>Na avaliação econômica enviada pelo proponente e analisada pela ANS o risanquizumabe se apresentou custo-efetivo em relação a 5 de seus 7 comparadores, e gerou economia como estimativa para o impacto orçamentário incremental.</p>
<p>Melhora da qualidade de vida</p>	<p>"A posologia é cômoda e a aplicação simples. Tenho tido resultados sensacionais em</p>	<p>Os imunobiológicos cobertos se utilizam de diferentes vias de ação permitindo o manejo da</p>

	<p>meus pacientes e todos eles apresentaram uma mudança significativa em suas vidas com ganho em qualidade!”</p> <p>“Outro ponto muito importante pelos pacientes e que impacta na adesão é a comodidade posológica de ter apenas sua utilização a cada três meses .”</p>	<p>indicação de uso a partir das características dos pacientes, da doença e das terapias prévias utilizadas.</p> <p>A incorporação do risanquizumabe como mais uma opção aumenta o arsenal terapêutico disponível, possibilitando lidar melhor com casos difíceis, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.</p>
Diretriz de utilização	<p>“... a incorporação do medicamento Risanquizumabe, seja restrita a pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando: Houver falha terapêutica/intolerância após tratamento prévio com agentes imunossupressores ou imunobiológicos; ou Houver acometimento de áreas cruciais do corpo (por exemplo, mãos, pés, rosto, pescoço, couro cabeludo, genitais/virilha, áreas intertriginosas); ou A doença atingir pelo menos 10% da área de superfície corporal (ASC); Houver pelo menos 3% da ASC afetada e o membro apresentar uma resposta inadequada ou de intolerância à fototerapia (por exemplo, UVB, PUVA); ou O paciente apresenta uma razão clínica que contraindiquem o tratamento farmacológico com metotrexato, ciclosporina e acitretina; Ressalta-se ainda, que o tratamento deverá ser interrompido, caso não haja resposta satisfatória em até 16 semanas de tratamento (AETNA, NICE e CONITEC).”</p>	<p>A DUT - diretriz de utilização nº 65 determina as regras para que, dentro da indicação de uso proposta, o médico possa fazer as melhores escolhas considerando as opções existentes e as características específicas de cada paciente.</p> <p>Segundo a DUT nº 65 a cobertura é dada a pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10; Acometimento superior a 10% da superfície corporal; Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10; Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras,

		resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.
--	--	--

4.2. Outras considerações:

Do total das 175 contribuições, 10 não estavam se referindo ao risanquizumabe, mas sim a outras tecnologias em saúde analisadas para possível incorporação ao Rol da ANS.

Do total das 6 contribuições classificadas como discordantes da recomendação preliminar, ao analisar os textos das contribuições, percebemos que na verdade 3 eram opiniões que concordavam com a recomendação preliminar de incorporação do risanquizumabe, 1 era contra o processo de atualização do rol como um todo e somente 2 de fato discordaram da recomendação preliminar.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril

19/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANA CLAUDIA DA CUNHA TRAVASSOS	ABBVIE
4	ANA MARTINS	ANS
5	ANETE MARIA GAMA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ÁVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
8	BÁRBARA OLIVEIRA	ABBVIE FARMACÊUTICA
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
15	CELSO ARRAIS	ABHH
16	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
19	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
20	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	DANIELE PINTO DA SILVEIRA
21	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
23	FLAVIA BIESBROECK	ANS

24	GEÓRGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LAURA T CAMPOS	ABBVIE
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO	ASTELLAS
31	LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN	MINISTÉRIO DA SAÚDE
32	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
33	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
34	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
35	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
36	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
39	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
40	PAULO VITOR DOS SANTOS SOUZA	TAKEDA
41	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL ANUNCIAÇÃO DA SILVA	ABBVIE
43	RAFAEL FORTES	TAKEDA
44	RAQUEL ROCHA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
45	RENATA LOPES	ANS
46	RODOLFO MATTAR ROSA	JANSSEN - CILAG
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
51	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
52	WAGNER GALVÃO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Brigatinibe para câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático (UAT 08)

No dia 19 de abril de 2022, no primeiro dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Brigatinibe para câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública 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, não houve manifestações adicionais por parte dos membros integrantes da COSAÚDE quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	08
Tecnologia em saúde	Brigatinibe
Indicação de uso	Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Takeda Pharma Ltda., visando a incorporação do medicamento Brigatinibe indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	36	92,31%
Discordo da recomendação preliminar	3	7,69%
Total Geral	39	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	10	25,64%
Profissional de saúde	6	15,38%
Outro	5	12,82%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4	10,26%
Interessado no tema	4	10,26%
Paciente	2	5,13%
Órgão de defesa do consumidor	2	5,13%
Prestador	1	2,56%

Entidade representativa de operadoras	1	2,56%
Grupos/associação/organização de pacientes	1	2,56%
Sociedade médica	1	2,56%
Empresa/Indústria	1	2,56%
Operadora	1	2,56%
Total Geral	39	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Brigatinibe mostrou-se superior em comparação ao crizotinibe e similar eficácia em relação ao alectinibe, apresentando ganhos na sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta completa e anos de vida com qualidade;
- Brigatinibe demonstra ter segurança similar ao alectinibe e ao crizotinibe no tratamento do CPNCP ALK+;
- Brigatinibe mostrou ser custo efetivo em relação às terapias alvo hoje disponíveis no rol da ANS para o tratamento do CPNCP ALK+, o que pode contribuir com a sustentabilidade financeira, redução da necessidade de judicialização e a disponibilidade de acesso a terapias de alto custo a todos os pacientes com acesso ao sistema de saúde suplementar;
- A ampliação do arsenal com terapias alvo para o tratamento do CPNPC demonstra ser um grande avanço devido à possibilidade de personalização do tratamento, promovendo a melhora de desfechos clínicos importantes ao paciente.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Melhora dos desfechos clínicos	<p>“O brigatinibe em relação a SLP, apresentou superioridade incontestável. Mostrou-se ter benefício exuberante na taxa de resposta. O brigatinibe é uma terapia-alvo com ganhos de eficácia e segurança em relação ao tratamento-padrão até então, proporcionando melhora do quadro do paciente.”</p> <p>“Além disso, os estudos são consistentes com as recomendações, melhorando a qualidade de vida desses pacientes. Assim, controlar a</p>	<p>As evidências disponíveis demonstraram que o brigatinibe resulta em ganhos de sobrevida livre de progressão e melhora da taxa de resposta completa quando comparado ao crizotinibe.</p> <p>Em termos de tempo para a piora da qualidade de vida, o brigatinibe demonstrou proporcionar benefício aos pacientes quando comparado aos que utilizaram crizotinibe. Não há estudos, até o momento desta demanda, avaliando qualidade de vida com o uso do alectinibe quando</p>

	<p>doença e evitar sua progressão, tanto sistemicamente quanto na forma de doença intracraniana, são imperativos para o melhor cuidado do paciente com CPNPC ALK, representando desfechos clinicamente relevantes neste contexto.”</p>	<p>comparado ao brigatinibe ou crizotinibe.</p>
<p>Similaridade em relação a eficácia e segurança em comparação com outras terapias alvo para ALK já disponíveis no rol</p>	<p>“Considerando a nova metanálise conduzida pela parecerista da ANS no RAC da UAT 8 – brigatinibe, por não haver ECRs head-to-head em pacientes com CPNPC não tratados previamente com inibidor de ALK que comparem brigatinibe vs. alectinibe, reforçamos que os resultados encontrados corroboram não haver diferença significativa de eficácia em termos de SLP, SG e taxa de resposta completa e de segurança, em termos de eventos adversos e eventos adversos graves, entre brigatinibe e alectinibe.”</p>	<p>As evidências disponíveis demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre usar brigatinibe quando comparado ao alectinibe para os desfechos sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de reposta.</p> <p>Em relação ao perfil de segurança, também não foi observado, mediante as evidências disponíveis, diferença estatisticamente significativa para a incidência de eventos adversos graves e eventos adversos gerais para a comparação brigatinibe <i>versus</i> alectinibe</p> <p>Também, mediante evidências disponíveis, não há diferença estatisticamente significativa entre usar brigatinibe quando comparado ao crizotinibe na sobrevida global e na incidência de eventos adversos (gerais e os graves).</p>
<p>Acesso ao medicamento e ampliação do arsenal terapêutico.</p>	<p>“O brigatinibe é um tratamento muito caro e de difícil realização quando se tem que ir no hospital. Pessoas com câncer normalmente são de baixa renda e não tem como fazer tratamento particular.”</p> <p>“Também, a inclusão do brigatinibe gerará um cenário de acesso equânime entre as três tecnologias, contribuindo para a competitividade e sustentabilidade do setor, uma vez que brigatinibe é a opção menos custosa (5% e 15% menor custo versus alectinibe e</p>	<p>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. Portanto, a decisão de incorporar uma tecnologia não se baseia exclusivamente na questão financeira.</p>

	<p>crizotinibe, respectivamente), por ciclo de tratamento, entre os ALK TKIs”. “Sua incorporação ao Rol representa uma opção adicional no tratamento do CPNPC ALK que pode contribuir com maior competitividade do setor, sustentabilidade financeira e maior gama de opção aos pacientes e profissionais de saúde”.</p> <p>“Ademais, a incorporação de novas tecnologias tem a tendência de aumentar a competição no mercado, levando a um estímulo para possível redução de custos e desenvolvimento de novas drogas que possam trazer mais benefícios”.</p>	
Proposta de DUT	<p>“Dado que tanto crizotinibe quanto alectinibe possuem a mesma DUT no Rol (15), reforçamos nossa sugestão de texto de DUT para brigatinibe, conforme submetida no FormRol, para o “Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK)”</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>
Outros aspectos	<p>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor.”</p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998. O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o</p>

	“Além disso, o "fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor”.	Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.
--	--	---

4.2.Outras considerações:

Entre as 39 contribuições apresentadas, havia uma contribuição com devolutiva negativa à incorporação do brigatinibe no Sistema de Saúde Suplementar para tratamento da primeira linha do CPNPC ALK positivo. No entanto, o julgamento foi equivocado, uma vez que, apesar de discordar da recomendação do medicamento foi apresentada uma justificativa favorável ao mesmo.

As duas outras devolutivas negativas foram oriundas de operadoras de saúde. Estas apresentaram motivos contra a incorporação do medicamento semelhantes (questões de imprecisão nos resultados apresentados). Porém, essas questões também foram apontadas nas contribuições com respostas positivas e assim, a análise de contribuição encontra-se descrita no item 4.1 deste relatório. Nestas duas devolutivas negativas, também foram apontadas a importância da certeza da evidência dos desfechos apresentados para a tomada de decisão.

Duas contribuições de órgão de defesa se manifestaram a favor da incorporação e com texto de estrutura semelhantes sobre a inclusão do brigatinibe como uma estratégia de redução da necessidade de judicialização para a aquisição da medicação aos pacientes com CPNPC.

Por fim, uma das contribuições positivas à incorporação do brigatinibe destacou que este medicamento já é recomendado nas principais agências internacionais, porém com a premissa de que o custo do tratamento com brigatinibe não deva exceder o custo do tratamento com alectinibe.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril

19/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANA CLAUDIA DA CUNHA TRAVASSOS	ABBVIE
4	ANA MARTINS	ANS
5	ANETE MARIA GAMA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ÁVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
8	BÁRBARA OLIVEIRA	ABBVIE FARMACÊUTICA
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
15	CELSO ARRAIS	ABHH
16	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
19	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
20	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	DANIELE PINTO DA SILVEIRA
21	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
23	FLAVIA BIESBROECK	ANS

24	GEÓRGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LAURA T CAMPOS	ABBVIE
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO	ASTELLAS
31	LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN	MINISTÉRIO DA SAÚDE
32	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
33	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
34	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
35	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
36	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
39	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
40	PAULO VITOR DOS SANTOS SOUZA	TAKEDA
41	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL ANUNCIAÇÃO DA SILVA	ABBVIE
43	RAFAEL FORTES	TAKEDA
44	RAQUEL ROCHA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
45	RENATA LOPES	ANS
46	RODOLFO MATTAR ROSA	JANSSEN - CILAG
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
51	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
52	WAGNER GALVÃO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila para câncer colorretal metastático (UAT 09)

No dia 20 de abril de 2022, no segundo dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila para Câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica. Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila para câncer colorretal metastático.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública para a proposta de atualização do Rol.

Após a apresentação, 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, não houve manifestações adicionais por parte dos membros integrantes da COSAÚDE quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	09
Tecnologia em saúde	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso	Câncer de colorretal metastático previamente tratado com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela empresa Laboratórios Servier do Brasil Ltda., visando à incorporação do medicamento Trifluridina + Cloridrato de tipiracila, para o tratamento de pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	536	97,63%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	9	1,64%
Discordo da recomendação preliminar	4	0,73%
Total Geral	549	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	146	26,59%
Interessado no tema	111	20,22%
Profissional de saúde	109	19,85%
Outro	92	16,76%
Empresa/Indústria	28	5,10%
Paciente	19	3,46%
Conselho Profissional	18	3,28%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	6	1,09%
Prestador	4	0,73%
Consultoria	4	0,73%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	0,55%
Instituição de saúde	2	0,36%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,36%
Entidade representativa de prestadores	1	0,18%
Sociedade médica	1	0,18%
Entidade representativa de operadoras	1	0,18%
Operadora	1	0,18%
Instituição acadêmica	1	0,18%
Total Geral	549	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Favoráveis

- Aumento da sobrevida global
- Melhora da qualidade de vida
- Comodidade posológica (uso oral)
- Direito à saúde
- Cobertura de uma opção terapêutica para 3ª linha de tratamento
- Redução de efeitos adversos/ eventos adversos manejáveis.
- Evidência científica de eficácia da tecnologia

Contrários

- Limitações da evidência científica apresentada pelo proponente
- Certeza de evidência moderada para os desfechos de eficácia (sobrevida global e sobrevida livre de progressão)
- Incerteza sobre a toxicidade do medicamento
- Discordância com a avaliação de impacto orçamentário apresentada

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Limitações da evidência científica apresentada pelo proponente	Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação da medicação no tratamento de câncer colorretal. O Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) é indicado para pacientes adultos com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for	Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic

	<p>RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de neoplasia no Brasil, precedido pelo câncer de próstata e mama. Aproximadamente 25% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal estão em estágio metastático, e cerca de 50% irão apresentar metástase ao longo do curso da doença. A trifluridina se encaixa na classificação de antineoplásico análogo da timidina, que após ser captada por células cancerígenas, é fosforilada pela timidina quinase e metabolizada em um substrato, o qual é incorporado diretamente no DNA. Em consequência disso, ocorre uma interferência na função do DNA, evitando a proliferação da célula tumoral. Embora as estratégias de tratamento de primeira e segunda linhas, do câncer colorretal, sejam relativamente bem definidas, há menos clareza em relação às orientações ou recomendações relevantes para pacientes que progridem além dessas linhas terapêuticas. Atualmente, não há nenhuma opção terapêutica disponível no Sistema de Saúde Suplementar para esse subgrupo de pacientes. Analisando as evidências enviadas pelo solicitante podemos observar que as revisões sistemáticas (RS) enviadas não possuem nível de evidência significativo para uma boa análise do medicamento. A RS Abrahão de 2017 não avalia/não divulga dados de heterogeneidade da análise, além disso análise de risco de viés superestima a qualidade do estudo. Na RS Su 2020º comparador de análise é o regorafenibe, que não é incluído na saúde suplementar. As análises foram feitas em cima de estudos retrospectivos e não ensaios clínicos randomizados (ECR), isso vai contra os critérios de inclusão de tipos de estudo feitos pelo demandante. Analisando um ECR enviado, REOURSE, que é feito em comparação com um placebo, podemos chegar a algumas conclusões. Avaliando sobrevida global (SG), por volta dos 5-7 meses de sobrevida, a diferença mediana de sobrevida global entre as intervenções foi de aproximadamente 1 mês e 3 semanas. A partir do 2º mês, o número de pacientes que evolui a óbito aumenta exponencialmente e apenas cerca de ¼ alcança a maior diferença de tempo entre as tecnologias (observada entre o 8º - 9º</p>	<p>Reviews of Interventions. Esta revisão identificou três ensaios clínicos randomizados (ECR) relevantes e mostrou evidência de certeza moderada sobre o benefício da FTD/TPI na redução da mortalidade, aumento da sobrevida e redução da progressão da doença em 12 meses. Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, juntamente com outros aspectos, como a indisponibilidade de opção terapêutica, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
--	---	---

	<p>mês). Avaliando a sobrevida livre de progressão (SLP), por volta dos 2 meses de sobrevida, a diferença entre as intervenções foi de cerca de 1 semana e metade dos pacientes já tinha progredido.</p> <p>As evidências científicas apresentadas trazem limitações que são capazes de comprometer a certeza da evidência, além disso a análise de qualidade vida não foi realizada por nenhum dos ECRs incluídos.</p> <p>O benefício clínico fornecido pela tecnologia (sobrevida global e sobrevida livre de progressão) pode ser considerado apenas modesto.</p> <p>Existe incerteza no modelo econômico, considerando a introdução de dados de um medicamento não incluído no Rol de Procedimentos, temos que considerar o custo elevado do FTD/TPI na análise e observamos que a análise de impacto orçamentário do demandante foi consideravelmente subestimada.</p> <p>Por isso discordamos da recomendação preliminar da ANS a favor de incorporação do medicamento.</p>	
<p>Certeza da evidência moderada para sobrevida global e sobrevida livre de progressão</p> <p>Elevada incerteza sobre a toxicidade do medicamento</p>	<p>A FENASAÚDE DISCORDA da recomendação preliminar de incorporar a trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) na saúde suplementar. Conforme descrito no Relatório de Análise Crítica (RAC) da ANS, a certeza da evidência a partir de “três ECR planejados e conduzidos pelo proponente” foi considerada moderada, assim como houve elevada incerteza sobre a toxicidade do medicamento. Embora o relatório tenha assumido que o FTD/TPI possa aumentar a probabilidade de sobrevida global e reduzir o risco de progressão da doença, os dados não são suficientemente robustos para essa conclusão e o aparente benefício clínico da tecnologia, quando comparada a placebo e melhores cuidados de suporte, foi considerado modesto pelo CADTH e condicionou a sua incorporação à melhoria da relação de custo-efetividade. Além disso, um dos ECRs apresentados pelo demandante apresentou um importante viés de seleção (Estudo TERRA - 52,7% da amostra não recebeu qualquer terapia biológica prévia (Anti-VEGF e/ou anti-EGFR), em desacordo com a população alvo definida pelo demandante. O estudo REOURSE foi a principal evidência de análise,</p>	<p>Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Esta revisão identificou três ensaios clínicos randomizados (ECR) relevantes e mostrou evidência de certeza moderada sobre o benefício da FTD/TPI na redução da mortalidade, aumento da sobrevida e redução da progressão da doença em 12 meses. Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, como a indisponibilidade de opção</p>

	<p>comparando o FTD/TPI a placebo. Para o desfecho primário de sobrevida global, a diferença da mediana entre as intervenções foi modesta, de aproximadamente 1 mês e 3 semanas (HR para óbito: 0.68; IC95% 0.58-0.81). Já para o desfecho de sobrevida livre de progressão, por volta dos 2 meses de sobrevida, a diferença entre as intervenções foi de cerca de 1 semana e metade dos pacientes progrediu (HR para progressão ou óbito: 0.48; IC95% 0.41-0.57). Além disso, conforme declarado no RAC, nenhum dos estudos primários apresentados pelo proponente avaliou qualidade de vida.</p> <p>Medidas que reflitam um potencial aumento de qualidade de vida ou controle de sintomas devem ser incluídas como desfechos principais na maioria dos estudos de fase III para pacientes com câncer avançado (Joly 2007). A evidência modesta de qualidade moderada, focada nos dados de 1 ECR, podem ter comprometido as estimativas apresentadas pelo modelo de custo-utilidade. Essa conclusão pode ser melhor representada pela análise de sensibilidade probabilística do modelo econômico, que demonstrou elevada incerteza quanto ao possível QALY estimado. Embora a RCEI expressiva tenha sido influenciada pelo alto custo do medicamento e pela inexistência, no Rol de procedimentos, de tecnologias disponíveis para a indicação proposta, é importante frisar que ela reflete o “ganho discreto de sobrevida”, conforme apontado no RAC. A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante foi considerada inadequada pela ANS (em razão da divergência na projeção de quotas de mercado e na inclusão do regorafenibe na análise). O impacto orçamentário incremental recalculado pela Agência, acumulado em 5 anos, foi de R\$ 213.760.701,14, bem acima do estimado pelo proponente (R\$ 8.012.531,34), o que demonstra um potencial gasto elevado para resultados modestos. Diante do exposto, considerando as fragilidades que foram apontadas, a FenaSaúde discorda da recomendação preliminar. Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced câncer. <i>Annals of Oncology</i>,</p>	<p>terapêutica, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
--	---	--

	2007;18(12):1935-42. Doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdm121 .	
Necessidade de incorporação de outra tecnologia	Concordo com a incorporação do produto, porém discordo da não incorporação conjunta de regorafenibe, que é um tratamento que está há muito mais tempo no mercado e foi negada pela ANS. Ambas são drogas ótimas como opção para pacientes que já fizeram as quimioterapias venosas, e os pacientes devem ter equilíbrio nas opções de tratamento oferecidas e não estarem na mão de apenas uma opção.	A presente Consulta Pública se refere exclusivamente a questões relacionadas à incorporação da Trifluridina + Cloridrato de tipiracila para pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento. Dessa forma, não cabe análise de contribuições que se referem a tecnologias fora do contexto de incorporação da Consulta Pública nº 94.
Necessidade de incorporação de outra tecnologia (Discordo/concordo parcialmente com a recomendação preliminar)	A Bayer S/A (“Bayer”), com sede na Rua Domingos Jorge, 1100, Socorro – São Paulo/SP, inscrita no CNPJ 18.459.628/0001-15, reitera a todos sua satisfação de poder contribuir com o processo de atualização do ROL de Eventos e Procedimentos apresentando sua contribuição à Consulta Pública de trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) para o tratamento de pacientes com Câncer Colorretal metastático em terceira linha de tratamento. A Bayer vem muito respeitosamente concordar/discordar parcialmente com a recomendação preliminar positiva para incorporação de FTD/TPI e apresentar análises e informações adicionais, a fim de contribuir com as análises finais desta Comissão. Concordamos com a incorporação de FTD/TPI no ROL da ANS, por atender uma importante necessidade para os pacientes com Câncer Colorretal metastático. Porém discordamos com a não incorporação concomitante de regorafenibe, já submetido no ciclo de atualização do ROL de 2019/2020 para a mesma população e indicação de FTD/TPI e novamente em 2021 para mesma indicação, porém com uma diretriz de utilização para um perfil clínico que apresenta um benefício ainda superior com regorafenibe. • Regorafenibe para o	A presente Consulta Pública se refere exclusivamente a questões relacionadas à incorporação da Trifluridina + Cloridrato de tipiracila para pacientes com câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento. Dessa forma, não cabe análise de contribuições que se referem a tecnologias fora do contexto de incorporação da Consulta Pública nº 94.

	<p>tratamento do carcinoma colorretal metastático em terceira linha foi submetido para incorporação ao ROL da ANS em 2019, pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), durante o ciclo de atualização de 2019/2020. Essa avaliação foi submetida a consulta pública em novembro de 2020, e a decisão final de não incorporação se deu em fevereiro de 2021. (1) • Na submissão demandada pela SBOC, feita no ciclo de 2019/2020, e em sua referida Consulta Pública (No 81), foram apresentadas todas as evidências científicas para suportar a incorporação de regorafenibe no tratamento do paciente com câncer colorretal em terceira linha de tratamento. Da mesma forma, na mais recente submissão, realizada pela Bayer, também foram apresentadas todas as evidências científicas para indicação de tratamento deste paciente, conforme aprovado em bula. Além disso, foi proposta uma diretriz de utilização terapêutica, mais restritiva, definindo aqueles pacientes que obtêm um benefício clínico ainda superior com o tratamento com regorafenibe, buscando um resultado diferente daquele recebido pela SBOC em 2019. (1-4) • Regorafenibe é um tratamento amplamente conhecido na prática clínica e presente no mercado brasileiro há quase 7 anos, com sua primeira aprovação regulatória em 2015. Totaliza cerca de 7.355 pacientes com CCRm avaliados em 4 estudos clínicos randomizados (n pacientes = 847) (5-8) e 14 estudos observacionais (n pacientes = 6.511). (9-22) Além disso, dois estudos nacionais, um retrospectivo (n=24), e um fase IIb (n = 59), comprovaram eficácia e segurança similares aos estudos clínicos de fase III; (23; 24) • Nos estudos fase 3 citados acima, o tratamento com regorafenibe reduziu o risco relativo de morte de forma significativa em 45% conforme apresentado no estudo CONCUR e em 23% no estudo CORRECT ambos em comparação com o placebo (mSG: 8,8 vs 6,4 meses - HR: 0,55 (95% IC 0,40-0,77; p=0,00016) no CONCUR e mSG: 6,4 vs. 5,0 meses - HR: 0,77 (95% IC 0,64-0,94; p=0,0052) no CORRECT). A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi significativamente favorável ao regorafenibe com redução no risco de progressão de doença 69% e de 51% comparado ao braço do placebo, nos</p>	
--	--	--

	estudos CONCUR e CORRECT, respectivamente (HR: 0,31 (95% IC 0,22-0,44; p	
--	--	--

4.2. Outras considerações:

- A análise das quatro contribuições contrárias à recomendação permitiu identificar duas justificativas concordantes com a recomendação preliminar, devendo, portanto, ser recalculado para duas (0,36%) as contribuições contrárias à recomendação.
- Dentre as nove contribuições parcialmente contrárias à recomendação preliminar (Discordo/concordo parcialmente), oito contribuições se complementavam para transcrição de um documento único enviado pela Bayer S/A, sendo que três dessas contribuições eram listas de referências bibliográficas.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril
20/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ABRAHAM EPELMAN	ABRAHAM EPELMAN
2	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
3	ALINE MONTE DE MESQUITA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
5	ANA MARTINS	ANS
6	ANETW MARIA GAMA	ANS
7	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
8	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CÁSSIA REGINA GUEDES LEAL	HFSE E HUAP
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
19	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
20	FLAVIA BIESBROECK	ANS
21	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
22	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
23	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

24	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
25	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
26	JULIANA SIMÕES FESTA DE VASCONCELLOS	SERVIER
27	LIGIA FERNANDE YOSHIDA	LABORATÓRIO IPSEN
28	LUCIANA MARDEGAN	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
29	MAIRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
30	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
31	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
32	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
33	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
36	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
37	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
38	RAQUEL ROCHA	RAQUEL ROCHA
39	RENATA LOPES	ANS
40	ROGERIO MEDEIROS	CMB CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTROPICOS
41	SANDRO ALBUQUERQUE	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
42	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
43	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
44	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
46	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	DIOPE/ANS
47	VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS	MINISTÉRIO DA SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Levomalato de cabozantinibe para Carcinoma Hepatocelular CHC (UAT 10)

No dia 20 de abril de 2022, no segundo dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Levomalato de cabozantinibe para Carcinoma Hepatocelular CHC.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública para a proposta de atualização do Rol.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- COFEN, CMB e CNSaúde manifestaram-se não favoráveis à incorporação

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	10
Tecnologia em saúde	Levomalato de Cabozantinibe
Indicação de uso	Monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.
Recomendação Preliminar	Desfavorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento levomalato de cabozantinibe indicado para o tratamento em monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	20	66,67%
Concordo com a recomendação preliminar	10	33,33%
Total Geral	30	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Empresa/Indústria	7	23,33%
Profissional de saúde	6	20,00%
Interessado no tema	4	13,33%
Paciente	3	10,00%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	10,00%
Órgão de defesa do consumidor	2	6,67%

Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	3,33%
Instituição acadêmica	1	3,33%
Sociedade médica	1	3,33%
Entidade representativa de operadoras	1	3,33%
Operadora	1	3,33%
Total Geral	30	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

3.3.1. Comparador inadequado

- Argumenta-se que os estudos CELESTIAL e RESORCE foram conduzidos de forma paralela no tempo, com início em 2013 e encerramento em 2020 ou 2021. Portanto, não seria possível que o estudo CELESTIAL tivesse como comparadores os medicamentos regorafenibe ou ramucirumabe, pois ambos eram, à época, medicamentos em avaliação.
- Argumenta-se que a combinação de atezolizumabe com bevacizumabe é indicada e aprovada para pacientes com carcinoma hepatocelular não tratados previamente.

3.3.2. Necessidade não atendida

- Argumenta-se que o cabozantinibe tem eficácia demonstrada em estudo de fase 3 de qualidade com toxicidade facilmente manejável, em cenário de escassez de opções terapêuticas. Portanto, haveria demanda reprimida para tratamento na 2ª linha de câncer hepatocelular. Ademais, a adesão ao tratamento foi outro argumento utilizado, por se tratar de medicamento oral com administração domiciliar.
- Argumenta-se que houve benefício de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do cabozantinibe em comparação a placebo. Ademais, as três comparações do tipo *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) publicadas mostraram benefício de sobrevida global livre de progressão favoráveis ao cabozantinibe em comparação ao regorafenibe e ao ramucirumabe. Argumenta-se que o estudo pivotal do regorafenibe não incluiu pacientes intolerantes ao sorafenibe e o ramucirumabe tem restrição para pacientes com alfa-fetoproteína) ≥ 400 ng/mL, sendo, portanto, necessárias novas alternativas de tratamento.
- Argumenta-se que o regorafenibe pode ser usado em segunda linha após progressão, ao passo que pacientes com alfa-fetoproteína superior a 400 ng/ml são elegíveis para ramucirumabe. Entretanto, somente o cabozantinibe seria benéfico em terceira linha.

3.3.3. Crítica às avaliações econômicas

- Argumenta-se que a análise econômica apresentada no Relatório de Análise Crítica (RAC) utilizou como referência o padrão de preço PF 18%, o que não refletiria o valor praticado no mercado, sendo que a empresa fabricante ofereceu à ANS o valor médio praticado entre as apresentações, ou seja, R\$ 21.279,44. Ademais, argumenta-se que a população elegível para receber o medicamento é relativamente pequena, sendo que, mesmo ao se basear no preço PF18%, o impacto orçamentário seria relativamente pequeno.
- Ainda, argumenta-se que há contradição na avaliação crítica ao excluir estudos do tipo MAIC da revisão sistemática, mas usá-los como base para o desenvolvimento e justificativa do modelo nas avaliações econômicas.

3.3.4. Acesso e ampliação do Rol

- Foi demonstrada preocupação com a amplitude do rol de tratamentos/ procedimentos cobertos pelos planos de saúde.

- Argumenta-se que a inclusão do cabozantinibe no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ampliaria a competitividade no mercado. Argumentou-se, também, que a *Food and Drug Administration*, agência reguladora norte americana, aprovou o cabozantinibe com base no estudo CELESTIAL.

3.3.5. Heterogeneidade de comparações indiretas

- Argumenta-se que as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL apresentam heterogeneidade importante, não sendo apropriado realizar comparação indireta entre eles por meio de metanálise em rede. Ademais, argumenta-se que não foi encontrado mensuração de heterogeneidade nos estudos apresentados na RAC. Assim, argumenta-se que os estudos que adotaram a metodologia MAIC são aceitos por agências de ATS como o NICE, do Reino Unido, sendo que estes estudos apresentaram diminuição significativa no risco de progressão ou morte do cabozantinibe em comparação com o regorafenibe.
- Em contrapartida, em apoio à recomendação inicial da Cosaúde, argumenta-se que a evidência científica disponível é focada em comparações indiretas, o que pode ter resultado em inferência de benefício marginal para sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Ademais, para sobrevida global, não houve diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e regorafenibe. Argumenta-se, a favor da decisão de não incorporação, os seguintes motivos: incerteza na evidência científica, modelo econômico inadequado e existência de outras opções terapêuticas disponíveis para a condição.

3.3.6. Outros aspectos

- Organização de proteção ao consumidor argumentou que o rol da ANS é exemplificativo e não poderia ser utilizado como referência única para excluir a cobertura de procedimentos não listados. Argumenta-se que a definição do tratamento mais adequado ao beneficiário do plano de saúde deve ser realizada pelo médico. Ademais, a inclusão do medicamento no rol diminuiria a necessidade de judicialização.
- Em contrapartida, em apoio à recomendação inicial de não incorporar o cabozantinibe ao rol, argumenta-se que, apesar de o cabozantinibe apresentar melhorias em relação ao placebo, esta não seria a melhor comparação, uma vez que existem outros medicamentos disponíveis na saúde suplementar para o tratamento em questão. Tendo em vista a ausência de estudos *head to head* (cabeça a cabeça, isto é, estudos de comparação direta entre medicamentos), e as incertezas associadas a comparações indiretas de intervenções, além do custo incremental da incorporação e da recente incorporação de dois medicamentos para a condição em 2021 (levantinibe e regorafenibe), a contribuição concorda ao não incorporar o cabozantinibe.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Comparador inadequado para a análise	<i>“A combinação de atezolizumabe bevacizumabe é indicada e aprovada para outra população, pacientes não tratados previamente. Não possui aprovação pela ANVISA para o tratamento de pacientes</i>	Por essa razão, a combinação atezolizumabe e bevacizumabe não foi considerada como comparador na análise por não ter a mesma indicação.

	<p><i>com carcinoma hepatocelular após sorafenibe. A indicação aprovada é para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular irressecável, que não tenham recebido terapia sistêmica prévia, portanto, população diferente da submissão realizada de pacientes previamente tratados com sorafenibe.”</i></p>	<p>Somente o regorafenibe e o ramucirumabe foram considerados como comparadores, frente ao cabozantinibe.</p>
<p>Comparador inadequado para a análise</p>	<p><i>“É importante notar que o estudo CELESTIAL de cabozantinibe foi iniciado em aproximadamente julho de 2013, época na qual não existia um padrão de tratamento como regorafenibe ou ramucirumabe para serem considerados como comparadores do estudo de fase III. De fato, o estudo RESORCE de regorafenibe foi conduzido de forma paralela e iniciado em janeiro de 2013. O ramucirumabe (avaliado no estudo REACH-2) foi iniciado em maio de 2015 e portanto, também não poderia ser comparador do CELESTIAL. A última postagem de resultados foi feita em maio de 2021 do estudo CELESTIAL, e o do RESORCE em agosto de 2020, mostrando que foram iniciados e terminados paralelamente e recentemente. Portanto, não era possível estabelecer como comparador do estudo CELESTIAL o regorafenibe ou ramucirumabe já que na época ambos também eram medicamentos em avaliação e no qual os estudos foram finalizados relativamente recentemente.”</i></p>	<p>É compreensível que os ensaios clínicos tenham sido realizados em comparação com placebo, uma vez que, à época em que foram iniciados, não havia terapia consolidada para a indicação. Entretanto, no momento do presente pedido de incorporação, as evidências disponíveis a partir dos estudos clínicos primários permitem a comparação indireta entre eles. Sendo assim, é possível comparar indiretamente o cabozantinibe (como intervenção de escolha do pedido de incorporação), com o regorafenibe e o ramucirumabe (sendo os comparadores ativos com registro no Brasil para a mesma condição).</p>
<p>Necessidade não atendida</p>	<p><i>“Droga oral com eficácia demonstrada em estudo de fase 3 de alta qualidade com toxicidade facilmente manejável, num cenário de escassez de opções terapêuticas. Existe demanda reprimida para tratamento na 2ª linha de câncer hepatocelular que promovendo manutenção da qualidade de vida além do prolongamento da sobrevida e perfil de toxicidade favorável. A adesão ao tratamento por parte dos pacientes é alta pois se trata de droga oral com administração domiciliar e cujos efeitos colaterais são similares a dos tratamentos prévios, portanto de conhecimento e fácil manejo pelos pacientes.”</i></p>	<p>O medicamento regorafenibe já foi incorporado ao Rol da ANS para a mesma indicação, após avaliação de eficácia e segurança. Frente às evidências disponíveis até este momento, o cabozantinibe não demonstrou ganho substancial de sobrevida global em comparação ao regorafenibe.</p>

<p>Necessidade atendida não</p>	<p><i>“Destacamos o benefício clínico de cabozantinibe na indicação de hepatocarcinoma avançado. A mediana de sobrevida global foi de 10,2 meses com cabozantinibe vs 8,0 meses com placebo (p=0,005). A mediana de SLP foi de 5,2 meses com cabozantinibe vs 1,9 meses com placebo (p 0,06-0,08) e estatisticamente significativos (p = 0,018) ao corrigir as diferenças da linha de base, metodologia semelhante ao estudo RESORCE. Usando os valores EQ-5D-5L, foi mostrado um aumento de 0,115 QALYs. Em relação a comparação com regorafenibe e ramucirumabe, três comparações de MAIC publicadas mostraram uma melhora da SLP estatisticamente significativa e favorável para cabozantinibe vs regorafenibe e ramucirumabe. (...)</i></p> <p><i>Atualmente existe apenas o regorafenibe (que não incluiu no estudo RESORCE pacientes intolerantes à sorafenibe [8]) e ramucirumabe (restrito em bula para pacientes que tenham alfa-fetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/mL, após terapia prévia com sorafenibe [9] e não demonstrou benefício clínico em pacientes intolerantes a sorafenibe [10,11]) como opções de tratamento para essa população. Portanto, novas opções de tratamento são essenciais.”</i></p> <p><i>“Em segunda linha, após progressão, para os pacientes que toleraram bem o sorafenibe temos a opção usar regorafenibe, já os pacientes com AFP >400 ng/mL podem ser elegíveis para ramucirumabe, ou imunoterapia se disponível. Em terceira linha, a única droga testada até o momento e que demonstrou benefício foi o cabozantinibe. (...)</i></p> <p><i>Portanto o cabozantinibe mostrou-se ativo em hepatocarcinoma, incluindo pacientes para segunda e terceira linha de tratamento. Desta forma, somos a favor a aprovação/inclusão pela ANS do medicamento cabozantinibe para carcinoma hepatocelular.”</i></p>	<p>De fato, o cabozantinibe apresentou superioridade em relação ao placebo em ensaio clínico randomizado. Entretanto, não há estudos de comparação direta entre o cabozantinibe e os comparadores ativos com registro no Brasil (regorafenibe e ramucirumabe).</p> <p>Ademais, as comparações indiretas disponíveis não apontam para diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos ativos para o desfecho de sobrevida global, que é o mais importante seja para a tomada de decisão, seja para o poder estatístico dos estudos.</p> <p>Ressalta-se que o estudo RESORCE de fato não incluiu pacientes intolerantes a sorafenibe, uma vez que o objetivo era avaliar o regorafenibe após falha ao sorafenibe. Uma das referências apresentadas sobre o ramucirumabe corresponde a uma análise agrupada dos dois estudos sobre o medicamento (REACH e REACH-2), apresentadas em resumo de congresso, não sendo elegível à revisão sistemática rápida. A segunda referência corresponde a uma revisão sistemática com meta-análise em rede de qualidade criticamente baixa, com análises de subgrupo para sobrevida global considerando algumas características, incluindo intolerância à sorafenibe. Nessa análise, o ramucirumabe foi considerado o segundo melhor tratamento no ranking, após brivanibe.</p> <p>Uma vez que o regorafenibe já é coberto pelo rol da ANS desde</p>
---------------------------------	---	---

		<p>2021 e é um medicamento de administração oral, é possível entender existe opção terapêutica para pacientes em segunda linha de tratamento.</p> <p>O pedido de incorporação ao rol não foi realizado para terceira linha de tratamento.</p>
<p>Críticas às avaliações econômicas</p>	<p><i>“é importante destacar que a análise foi enviada com o padrão de preço lista PF 18% e não reflete o valor praticado no mercado. Como apresentado na 2ª reunião do Cosaúde em fevereiro de 2022, a Ipsen pode oferecer à ANS o preço médio praticado entre as apresentações, ou seja, R\$ 21.279,44 para garantir que os pacientes tenham acesso ao medicamento. Este cálculo foi feito baseado no estudo CELESTIAL e a dosagem utilizada em cada uma das apresentações (60mg, 40mg e 20mg).(...)</i></p> <p><i>Além disso, por não ser um dos tipos mais incidentes (o câncer de fígado aparece em 14º entre os mais incidentes no Brasil segundo dados do Globocan 2020 [6]), a população elegível é relativamente pequena e mesmo o cálculo baseado no PF 18% mostra um resultado de análise de impacto orçamentário relativamente baixo.”</i></p>	<p>Conforme apresentado no relatório original do proponente, análise foi enviada com o padrão de preço lista PF 18%. Este valor é utilizado como um parâmetro para avaliação principal, uma vez que o preço de aquisição dos medicamentos pode variar conforme negociação entre as partes.</p>
<p>Críticas às avaliações econômicas</p>	<p><i>“No entanto, há uma contradição da avaliação crítica apresentada uma vez que na parte clínica a MAIC foi excluída da revisão sistemática dos estudos incluídos, e na parte econômica, a MAIC que foi a base para o desenvolvimento e justificativa do modelo, foi considerada como uma avaliação adequada (pág. 71 da UAT – “Considerando os dados da revisão sistemática, com base nos estudos CELESTIAL, REACH-2 e RESORCE. Devido às características basais de ambos os estudos diferem consideravelmente, conduziu-se MAIC para comparar os dois tratamentos combinados as características da linha de base entre os dois ECRs. – Adequado”).”</i></p>	<p>Os processos de construção dos modelos econômicos permitem a utilização de diferentes fontes de dados e recursos para comporem os dados deste. Assim, dados oriundos de revisões sistemáticas, metanálises em rede, MAIC ou estudos originais são permitidos e, desta forma, são adequados para a sua construção. No entanto, deve ser levado em consideração a validade e a qualidade destes dados incluídos, aspectos que foram apresentados mediante a avaliação da revisão sistemática.</p>

<p>Acesso e ampliação do Rol</p>	<p><i>“Entendo ser de extrema importância que o rol de tratamentos/ procedimentos com cobertura pelos planos de saúde não podem diminuir. Os valores pagos aos planos de saúde são muito altos e o consumidor merece ter atendimento para sempre que necessário.”</i></p>	<p>A presente consulta pública se refere a uma recomendação inicial de não incorporação de uma alternativa terapêutica para segunda linha de hepatocarcinoma celular, com progressão após o uso de sorafenibe. O medicamento regorafenibe já é coberto pela ANS desde o ano de 2021. O cabozantinibe não apresentou benefícios clínicos substanciais em sobrevida global.</p>
<p>Acesso e ampliação do Rol</p>	<p><i>“O Cabozantinibe demonstrou uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte em comparação ao regorafenibe e ramucirumabe.”</i></p> <p><i>“A sua inclusão no ROL da ANS ofereceria mais uma opção o que amplia a competitividade no mercado, contribuindo para a promover a eficiência e qualidade do sistema de saúde, uma vez que estimula que mais se ofereça pelo menor preço.”</i></p> <p><i>“A Food and Drug Administration aprovou o cabozantinibe para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) previamente tratados com sorafenibe. A aprovação foi baseada no estudo CELESTIAL, em pacientes com CHC que foram randomizados para receber 60 mg de cabozantinibe por via oral uma vez ao dia (n = 470) ou placebo (n = 237) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.”</i></p>	<p>A partir das melhores evidências disponíveis até o momento, o cabozantinibe não apresentou melhora em sobrevida global em comparação com o regorafenibe e o ramucirumabe. Houve controvérsia se haveria melhora em sobrevida livre de progressão.</p> <p>De qualquer forma, pelos princípios de Avaliação de Tecnologias em Saúde, é necessário também observar qual seria o custo incremental frente ao benefício clínico adicional. Avaliou-se que o cabozantinibe não apresenta ganhos substanciais em relação ao regorafenibe, e com custo incremental considerável.</p> <p>Ademais, a FDA americana é comparável à ANVISA brasileira, sendo que concedem registro no país, ou, no caso americano, “autorização de mercado”. A incorporação ou cobertura de uma tecnologia não faz parte da análise da FDA.</p>
<p>Heterogeneidade de comparações indiretas</p>	<p><i>“As revisões sistemáticas com meta-análise podem ser importante ferramentas para estabelecer a comparação entre as intervenções quando os estudos head-to-head não</i></p>	<p>De fato, a heterogeneidade entre os estudos primários configura fonte de preocupação na análise de seus</p>

	<p><i>estão disponíveis. No entanto, as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL apresentam heterogeneidade considerável e relevante, e nessas situações, não é apropriado conduzir uma comparação por meio de meta-análise. (...) Similarmente, nas meta-análises de Sonbol 2020 e Wang 2020 que também avaliaram a eficácia de cabozantinibe vs regorafenibe, não foram encontrados os resultados de I2 para avaliação da heterogeneidade dos desfechos. Portanto, os resultados das revisões sistemáticas com meta-análises devem ser interpretados com cuidado devido à heterogeneidade.”</i></p>	<p>resultados. Entretanto, para a possível substituição de uma análise de metanálise de rede por um MAIC, é necessário comprovar bases para acreditar que uma ou mais covariáveis são modificadoras de efeito, além de demonstrar desbalanço dessas variáveis que vá resultar em viés(1).</p>
<p>Heterogeneidade de comparações indiretas</p>	<p><i>“Por fim, a metodologia Matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) é atualmente aceita por Agências de ATS como o NICE. Casadei-Gardini 2021 e Kelley 2020 realizaram avaliações utilizando a metodologia MAIC. Kelley 2020 cita que foi feito um ajuste entre as populações dos estudos RESORCE e CELESTIAL, no final isolando apenas pacientes em 2L, de forma a possibilitar comparações mais balanceadas entre os dois grupos, diferentemente das meta-análises incluídas. O estudo foi conduzido de acordo com a metodologia estabelecida pelo NICE. Os resultados das duas MAICs disponíveis mostraram diminuição estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte com cabozantinibe vs regorafenibe”</i></p>	<p>Os estudos do tipo MAIC têm sido considerados equivalentes a evidências provenientes de estudos observacionais, cujas premissas devem estar sujeitas a escrutínio(2). A agência de ATS NICE aceitou até então poucas submissões com essa metodologia, que ainda tem sérias limitações, como poucas justificativas para escolha das variáveis de pareamento e a impossibilidade de estimar erro sistemático por variáveis não consideradas(1).</p>
<p>Outros aspectos</p>	<p><i>“Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS. (...) Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º</p>

	<p><i>pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde.”</i></p>	<p>9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>Além disso, conforme art. 10 inciso I da Lei 9.656/98, o tratamento clínico ou cirúrgico experimental é considerado uma exclusão legal de cobertura obrigatória.</p>
Outros aspectos	<p><i>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor (...) Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde.”</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p>
Outros aspectos	<p><i>“A maioria dos presentes à reunião do COSAÚDE foi favorável.”</i></p>	<p>Conforme art. 10-D da Lei nº 9.656/1998, compete à COSAÚDE assessorar a ANS no estabelecimento da amplitude</p>

		<p>da cobertura assistencial no âmbito da saúde suplementar. O papel consultivo da COSAÚDE tem elevada relevância na atualização do Rol, observando-se que essas manifestações e contribuições devem ser balanceadas com os resultados da análise técnica da proposta, que levam em consideração a segurança, a eficácia e a qualidade das evidências científicas disponíveis para tecnologia em análise.</p>
--	--	---

4.2. Outras considerações:

Algumas contribuições à presente consulta pública trouxeram evidências de que a agência de ATS inglesa tem aceitado submissões com a metodologia MAIC, a qual deveria ser empregada em detrimento das oito revisões sistemáticas encontradas com a metodologia de metanálise em rede, por causa de heterogeneidade dos critérios de elegibilidade dos estudos primários.

Em atenção às contribuições, cabe destacar que a heterogeneidade não é suficiente para embasar a escolha da metodologia MAIC. De acordo com relatório técnico do NICE, as variáveis disponíveis em cada estudo devem ser listadas, assim como suas distribuições, e avaliação da sobreposição das populações dos estudos primários(1). Ademais, fazem-se necessárias evidências sobre o status das variáveis consideradas modificadoras de efeito, o efeito das interações e o desequilíbrio das populações de estudo(1). Entre outras recomendações, destaca-se que para promover clareza sobre o impacto de qualquer ajuste populacional realizado, a comparação indireta padrão deve ser apresentada juntamente com a MAIC(1).

Dessa forma, para contemplar tanto as contribuições, quanto as recomendações internacionais para interpretação de MAICs, apresenta-se os resultados das três MAICs submetidas para apreciação:

- Cabozantinibe versus ramucirumabe:

Tabela 1: Comparação de resultados entre MAIC e metanálises em rede da comparação cabozantinibe e ramucirumabe.

Delineamento	Desfechos/ Referências	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão
Estudo MAIC	Trojan, 2021(3)	Cabozantinibe 10,6 (9,5 a 17,3) meses	Cabozantinibe 5,5 (4,6 a 7,4) meses
		Ramucirumabe	Ramucirumabe 2,8 (2,7 a 4,1) meses, p=0,016

		8,7 (7,3 a 10,8) meses, p=0,104	
Revisão sistemática com metanálise em rede	Wang, 2021(4)	HR=0,88 (0,67 a 1,1), não significativo	HR=0,69 (0,53 a 0,90), significativo
	Sonbol, 2020(5)	HR=0,87 (0,67 a 1,14), não significativo	HR=0,71 (0,55 a 0,92), significativo
	Chen, 2021(6)	HR=1,07 (0,78 a 1,46), não significativo	HR=1,24 (0,72 a 2,13), não significativo

O desfecho de sobrevida global foi a referência para definição de variáveis possivelmente modificadoras de efeito na análise de Trojan, 2021(3). Destaca-se que essa variável não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhuma das análises. Já a sobrevida livre de progressão foi melhor no grupo cabozantinibe no estudo MAIC(3), e em duas revisões sistemáticas com efeito limítrofe (próximo da linha de não efeito), porém não teve diferença significativa em uma das revisões. Destaca-se que a empresa fabricante do cabozantinibe não só financiou o estudo MAIC, como esteve presente em todas as etapas da publicação(3).

- Cabozantinibe versus regorafenibe:

Tabela 2: Comparação de resultados entre MAIC e metanálises em rede da comparação cabozantinibe e regorafenibe.

Delineamento	Desfechos/ Referências	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão
Estudo MAIC	Casadei-Gardini, 2021(7)	HR=0,83 (0,62 a 1,09), não significativo	HR=0,50 (0,41 a 0,62), significativo
	Kelley, 2020(8)	Cabozantinibe 11,4 (8,9 a 17) meses	Cabozantinibe 5,6 (4,9 a 7,3) meses
		Regorafenibe 10,6 (9,1 a 12,1) meses, p=0,3474	Regorafenibe 3,1 (2,8 a 4,2) meses, p=0,0005
Revisão sistemática com metanálise em rede	Chen, 2021(6)	HR=0,83 (0,58 a 1,18), não significativo	HR=1,05 (0,56 a 1,94), não significativo
	Delos Santos, 2020(9)	HR=1,21 (0,90 a 1,62), não significativo	HR=1,02 (0,78 a 1,34), não significativo
	Sonbol, 2020(5)	HR=0,82 (0,62 a 1,07), não significativo	HR=1,04 (0,79 a 1,36), não significativo

Como demonstrado na tabela acima, os estudos MAIC demonstraram diferenças estatisticamente significativas do cabozantinibe em comparação ao regorafenibe em sobrevida livre de progressão, porém não em sobrevida global. Os resultados da sobrevida livre de progressão não foram apoiados pelas revisões sistemáticas com metanálise em rede que analisaram a mesma comparação. O estudo de Kelley, 2020(8) foi financiado pela empresa fabricante do cabozantinibe. Cabe também destacar que os estudos de MAIC discutiram, como limitação, que os dados de sobrevida livre de progressão

podem ser enviados pelos diferentes calendários de avaliação de tumor dos estudos primários(3,7,8).

Finalmente, ressalta-se que das dez contribuições que concordaram com a recomendação, cinco estavam equivocadas, apresentando argumentos a favor da incorporação do medicamento; uma questionava a votação da COSAÚDE; duas não apresentaram argumentos; e duas de fato estavam de acordo com a recomendação preliminar.

4.3. Referências

1. Decision Support Union, Phillip D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions to NICE. 2016.
2. Ivanescu C, Skaltsa K, Král P. Acceptance of Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison Methods In Nice Assessments. Value Heal [Internet]. 2017 Oct 1;20(9):A695. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1785>
3. Trojan J, Mollon P, Daniele B, Marteau F, Martín L, Li Y, et al. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Ramucirumab After Sorafenib for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Alpha-fetoprotein ≥ 400 ng/mL: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther. 2021 May;38(5):2472–90.
4. Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, et al. Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2020;13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005291493&from=export>
5. Sonbol MB, Riaz I Bin, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, et al. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2020 Dec;6(12):e204930.
6. Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Sep;100(38):e27013.
7. Casadei-Gardini A, Rimassa L, Rimini M, Yoo C, Ryoo B-Y, Lonardi S, et al. Regorafenib versus cabozantinib as second-line treatment after sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: matching-adjusted indirect comparison analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Dec;147(12):3665–71.
8. Kelley R, Mollon P, Blanc J. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Regorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Adv Ther. 2020;37(6):2678–95.
9. Delos Santos S, Udayakumar S, Nguyen A, Ko YJ, Berry S, Doherty M, et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. Curr Oncol. 2020 Dec;27(6):300–6.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril

20/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ABRAHAM EPELMAN	ABRAHAM EPELMAN
2	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
3	ALINE MONTE DE MESQUITA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
5	ANA MARTINS	ANS
6	ANETW MARIA GAMA	ANS
7	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
8	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CÁSSIA REGINA GUEDES LEAL	HFSE E HUAP
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
19	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
20	FLAVIA BIESBROECK	ANS
21	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
22	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
23	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

24	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
25	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
26	JULIANA SIMÕES FESTA DE VASCONCELLOS	SERVIER
27	LIGIA FERNANDE YOSHIDA	LABORATÓRIO IPSEN
28	LUCIANA MARDEGAN	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
29	MAIRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
30	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
31	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
32	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
33	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
36	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
37	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
38	RAQUEL ROCHA	RAQUEL ROCHA
39	RENATA LOPES	ANS
40	ROGERIO MEDEIROS	CMB CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTROPICOS
41	SANDRO ALBUQUERQUE	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
42	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
43	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
44	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
46	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	DIOPE/ANS
47	VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS	MINISTÉRIO DA SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila para Câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica (UAT 12)

No dia 20 de abril de 2022, no segundo dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila para Câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública para a proposta de atualização do Rol.

Após a apresentação, 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, não houve manifestações adicionais por parte dos membros integrantes da COSAÚDE quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	12
Tecnologia em saúde	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso	Tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Laboratórios Servier do Brasil Ltda, visando a incorporação do medicamento Trifluridina + Cloridrato de tipiracila indicado para tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	328	99,09%
Discordo da recomendação preliminar	3	0,91%
Total Geral	331	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	86	25,98%
Profissional de saúde	74	22,36%
Interessado no tema	62	18,73%
Outro	50	15,11%
Paciente	17	5,14%
Empresa/Indústria	16	4,83%
Conselho Profissional	8	2,42%
Consultoria	4	1,21%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	3	0,91%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,60%
Prestador	2	0,60%
Grupos/associação/organização de pacientes	2	0,60%
Entidade representativa de operadoras	1	0,30%
Operadora	1	0,30%
Sociedade médica	1	0,30%
Instituição acadêmica	1	0,30%
Instituição de saúde	1	0,30%
Total Geral	331	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Favoráveis

- Opção terapêutica para 3ª linha de tratamento
- Evidência científica sobre eficácia e segurança da tecnologia
- Melhora da qualidade de vida dos pacientes
- Comodidade posológica (uso oral)
- Perfil de segurança administrável
- Baixas taxas de descontinuação

Contrários

- Evidência científica limitada
- Incertezas quanto à avaliação econômica
- Benefício reduzido para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença
- Maior proporção de eventos adversos quando comparado ao placebo
- Ausência de efeito para qualidade de vida quando comparado ao placebo

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Evidência científica limitada Incertezas quanto à avaliação econômica	Discordamos da recomendação preliminar da ANS pela incorporação da medicação no tratamento de câncer gástrico. O Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) é indicado para pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada. O câncer gástrico é uma doença agressiva, progressiva e, em muitos casos, letal. A maioria dos pacientes	Em decorrência das limitações metodológicas identificadas na síntese apresentada pelo proponente, os pareceristas realizaram uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Esta

	<p>é diagnosticada em estágio avançado (metastático), onde a cirurgia curativa não é uma opção e apenas 14% realizam terceira linha de tratamento. Atualmente, não há tratamentos específicos de terceira linha para pacientes com câncer gástrico metastático disponíveis no sistema de saúde suplementar. A trifluridina se encaixa na classificação de antineoplásico análogo da timidina, que após ser captada por células cancerígenas, é fosforilada pela timidina quinase e metabolizada em um substrato, o qual é incorporado diretamente no DNA. Em consequência disso, ocorre uma interferência na função do DNA, evitando a proliferação da célula tumoral. A revisão sistemática enviada como evidência principal, identificou apenas um ECR planejado e conduzido pelo fabricante, com baixo risco de viés, que comparou TRIFLURIDINA CLORIDRATO DE TIPIRACILA (FTD/TPI) associada ao melhor cuidado de suporte com placebo, considerando que não há tratamentos específicos de terceira linha disponíveis na saúde suplementar para pacientes de acordo com a indicação. Os resultados da revisão sistemática mostraram que, quando comparado ao placebo, o FTD/TPI resulta em: redução do risco de morte após 26 meses, indicando aumento de 2,1 meses na mediana de sobrevida e redução do risco de progressão da doença após 14 semanas. Porém a análise da estimativa combinada favorável ao FTD/TPI sofreu influência dos pacientes que possuíam doença não mensurável e subtipo histológico tumoral misto. Também foi observada uma incidência aumentada de efeitos adversos grau 3 e 4 nos pacientes do grupo da medicação em relação ao placebo. Além disso, há incerteza sobre os efeitos do FTD/TPI quanto à melhora da resposta tumoral</p>	<p>revisão identificou um único ensaio clínico randomizado (ECR) relevante e mostrou evidência de alta certeza sobre o benefício da FTD/TPI no aumento da sobrevida global, redução do risco de progressão da doença, sem aumentar o risco de eventos adversos, quando comparado ao placebo.</p> <p>Os resultados da revisão sistemática referentes à eficácia e segurança subsidiaram, juntamente com outros aspectos, a decisão da ANS pela incorporação da trifluridina/cloridrato de tipiracila.</p> <p>Em relação à população analisada no estudo primário, foram incluídos 507 pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico metastático não ressecável (incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica), tratados anteriormente com pelo menos dois regimes terapêuticos para doença avançada, e apresentaram progressão radiológica da doença 3 meses após a última dose, sendo esses compatíveis com a indicação da DUT.</p> <p>Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada</p>
--	--	---

	<p>e da qualidade de vida. Podemos avaliar que as evidências científicas apresentadas têm limitações que comprometem a certeza da evidência extrapolada a realidade nacional.</p> <p>Na análise econômica, existem muitas incertezas que permeiam o modelo econômico com os dados de eficácia e qualidade de vida. O custo de aquisição do medicamento é de R\$43.065,58 e a razão de custo efetividade incremental é de R\$ 413.509,32/QALY.</p> <p>Observamos então que a medicação possui um alto custo de aquisição e não existe etapa de negociação de preço para atingir uma razão de custo efetividade incremental aceitável. Além disso a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante foi possivelmente subestimada, tratando-se de uma tecnologia para condição sem tratamento previsto na saúde suplementar. Por isso discordamos da recomendação preliminar da ANS a favor de incorporação do medicamento.</p>	<p>pelos pareceristas utilizando a planilha padrão da ANS.</p>
<p>Benefício reduzido para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença</p> <p>Maior proporção de eventos adversos quando comparado ao placebo</p> <p>Ausência de efeito para qualidade de vida quando comparado ao placebo</p>	<p>A FENASAÚDE DISCORDA da recomendação preliminar de incorporar a trifluridina cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) na saúde suplementar para pacientes com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada.</p> <p>Conforme descrito no Relatório de Análise Crítica (RAC) da ANS, a evidência de eficácia é oriunda de um único ensaio clínico randomizado de FASE III (TAGS) que compara FTD/TPI melhores cuidados de suporte versus placebo melhores cuidados de suporte. O Estudo TAGS aferiu como desfecho primário a sobrevida global, apresentando mediana de 5,7 meses (IC 95% 4,8-6,2) entre os que receberam FTD/TPI versus mediana de 3,6 meses (3,1-4,1)</p>	<p>Considerando a curta expectativa de vida dos pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático não ressecável (média de um ano), um benefício de 2,1 meses de aumento na sobrevida global está sujeito à discussão.</p> <p>Em relação aos eventos adversos, a revisão sistemática desenvolvida pelos pareceristas não corrobora a informação de que o medicamento causou maior proporção de efeitos adversos, conforme apresentado na contribuição:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ evidência de alta certeza de que o FTD/TPI associado ao

	<p>entre os que receberam placebo (HR 0,69 [IC 95% 0,56-0,85]), ou seja, um benefício de 2,1 meses de aumento na sobrevida global. Para o desfecho secundário de sobrevida livre de progressão (SLP), a mediana de SLP foi de 2 meses para o grupo FTD/TPI versus 1,8 mês no grupo controle (HR 0,57 [IC 95% 0,47-0,70] o que representa aproximadamente uma semana de diferença entre os grupos.</p> <p>Segundo o ESMO-MCBS, o medicamento está graduado¹ para os tratamentos não curativos no grau 3. O grau 3, conforme estabelece o score, não indica benefício clínico de magnitude substancial (reservado para as terapias classificadas no grau 4 e 5)².</p> <p>O mesmo ECR, teve como objetivo secundário a avaliação da qualidade de vida, cujos resultados foram analisados e publicados por Taberneck et al, 2020. Esse estudo concluiu, por meio de escalas validadas, que a qualidade de vida dos pacientes foi mantida quando comparada ao grupo placebo. Isso porque, em termos de eventos adversos (EA), o medicamento causou maior proporção de EA de grau 3, sendo os mesmos de fácil manejo.</p> <p>Face aos benefícios modestos de sobrevida global e manutenção da qualidade de vida, o modelo de custo-efetividade proposto pelo demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por QALY de R\$ 413.509,32. Embora as agências internacionais tenham observado diferentes valores, as que incorporaram o FTD/TPI para esta indicação apontaram a necessidade da revisão do preço do medicamento para chegar uma razão de custo-efetividade aceitável. Já o NICE, que tem valores definidos, não recomendou a incorporação pois a RCEI ultrapassou os</p>	<p>melhor cuidado de suporte não aumenta o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> o evidência de certeza moderada relativa à pouca ou nenhuma diferença na frequência de eventos adversos graves para FTD/TPI associado ao melhor cuidado de suporte em comparação ao placebo. <p>Sobre a qualidade de vida, não foi possível inferir estimativa sobre o efeito do FTD/TPI já que o estudo primário analisado não apresentou dados quantitativos para esse desfecho.</p> <p>No cenário em questão, é razoável assumir que os cuidados de suporte estarão disponíveis para todos os pacientes, estejam eles em uso ou não do medicamento avaliado.</p>
--	--	---

	<p>parâmetros apontados para a alocação efetiva dos recursos coletivos.</p> <p>Observamos ainda incertezas na análise de impacto orçamentário enviada pelo proponente. Isso porque, conforme proposta apresentada e o relatório de análise crítica, não existe opção de tratamento atualmente disponível na Saúde Suplementar, o que levaria a uma adoção maciça do único tratamento que se tornaria disponível.</p> <p>Sem entrar no mérito da questão, não podemos desconsiderar que os melhores cuidados de suporte são intervenções formalmente estabelecidas e podem ser adotados como estratégias de cuidado, como por exemplo, pode ser observado no Reino Unido. 1</p> <p>TRIFLUIRIDINE/TIPIRACIL (TAS-102). Disponível em https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-138-1 2- ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE (V1.1). Disponível em: esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf.</p>	
--	--	--

4.2.Outras considerações:

Nenhum comentário adicional.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril

20/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ABRAHAM EPELMAN	ABRAHAM EPELMAN
2	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
3	ALINE MONTE DE MESQUITA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
5	ANA MARTINS	ANS
6	ANETW MARIA GAMA	ANS
7	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
8	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CÁSSIA REGINA GUEDES LEAL	HFSE E HUAP
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
19	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
20	FLAVIA BIESBROECK	ANS
21	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
22	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
23	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

24	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
25	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
26	JULIANA SIMÕES FESTA DE VASCONCELLOS	SERVIER
27	LIGIA FERNANDE YOSHIDA	LABORATÓRIO IPSEN
28	LUCIANA MARDEGAN	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
29	MAIRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
30	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
31	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
32	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
33	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
36	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
37	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
38	RAQUEL ROCHA	RAQUEL ROCHA
39	RENATA LOPES	ANS
40	ROGERIO MEDEIROS	CMB CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTROPICOS
41	SANDRO ALBUQUERQUE	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL
42	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
43	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
44	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
46	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	DIOPE/ANS
47	VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS	MINISTÉRIO DA SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Erdafitinibe para Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (UAT 13)

No dia 19 de abril de 2022, no primeiro dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Erdafitinibe para Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública 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, não houve manifestações adicionais por parte dos membros integrantes da COSAÚDE quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

ANEXOS:**Apresentações****Lista de presença**

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	13
Tecnologia em saúde	Erdafitinibe
Indicação de uso	Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.
Recomendação Preliminar	Desfavorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., visando a incorporação do medicamento Erdafitinibe indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião*:

Opinião	Qtd.	%
Discordo da recomendação preliminar	84	77,06%
Concordo com a recomendação preliminar	24	22,02%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

* Após a análise das contribuições, algumas opiniões foram reclassificadas, totalizando os quantitativos abaixo (maior detalhamento na seção 4.2 deste documento):

Opinião	Qtd.	%
----------------	-------------	----------

Discordo da recomendação preliminar	98	89,91%
Concordo com a recomendação preliminar	2	1,83%
Justificativas dúbias	8	7,34%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	29	26,61%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	18	16,51%
Outro	16	14,68%
Interessado no tema	14	12,84%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	12	11,01%
Conselho Profissional	5	4,59%
Grupos/associação/organização de pacientes	3	2,75%
Órgão de defesa do consumidor	2	1,83%
Paciente	2	1,83%
Empresa/Indústria	2	1,83%
Instituição acadêmica	2	1,83%
Sociedade médica	1	0,92%
Entidade representativa de operadoras	1	0,92%
Entidade representativa de prestadores	1	0,92%
Operadora	1	0,92%
Total Geral	109	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

Poucas contribuições concordaram com a recomendação preliminar e nestas contribuições os principais argumentos foram:

- A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em poucos estudos
- A DUT proposta está muito diferente do perfil de pacientes descritos em indicação de bula
- não realizou avaliação de qualidade de vida
- mediana para tempo até falha de tratamento (TFT) de somente 2,8 meses
- razão de custo-efetividade incremental (RCEI) muito alta (365.000 BRL/AVAQ ou 254.000 BRL/AVG)
- O aumento do impacto orçamentário devido a inclusão de SLP em 5 anos

Dentre as contribuições que não concordaram com a recomendação preliminar, os principais argumentos foram:

- Trata-se de uma doença rara e grave e o fato de não ter estudo de fase 3 não deveria ser um impeditivo.

- A população com Carcinoma Urotelial com mutação/fusão FGFR apresenta-se como neoplasia de prognóstico ruim e pouco responsiva aos tratamentos com quimioterapias ou imunoterapia.
- Medicamento para uma doença letal e não há outra opção para 2ª linha se o paciente for FGFR positivo.
- O erdafitinibe é o único tratamento aprovado hoje especificamente para pacientes carcinoma urotelial metastático com mutações em FGFR aprovados pela Anvisa e FDA, além de já fazer parte do tratamento em outros países.
- Produto inovador, oral para câncer urotelial metastático.
- A mutação FGFR tem baixa prevalência e consequentemente baixo custo para incorporação, comparado a judicialização existente.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Contribuições favoráveis à recomendação preliminar		
Qualidade das evidências, razão de custo-efetividade e impacto orçamentário	<p><i>“Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação da medicação para o tratamento de câncer urotelial. (...) A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em poucos estudos. Um deles é um estudo de fase II, sem um grupo comparador, com desfecho principal sendo um desfecho substituto e classificado como risco de viés grave de acordo com a ROBINS-I. O outro estudo é uma revisão sistemática de comparação indireta, ele foi avaliado como evidência criticamente baixa, utilizando a ferramenta AMSTAR 2 e a qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa (GRADE) em todas as comparações e desfechos avaliados. Último estudo analisado foi um estudo de mundo real, antes de ter registro autorizado no Brasil, com conflito de interesse, amostra pequena (12 pacientes), mediana para tempo até falha de tratamento (TFT) de somente 2,8 meses. O estudo não realizou avaliação de qualidade de vida e em 16 meses de seguimento metade dos pacientes estavam vivos. Ainda possui poucos dados e esses dados são considerados imaturos para garantir significativa magnitude de benefício. No geral a DUT proposta está muito diferente tanto do perfil de pacientes descritos em indicação de bula, quanto dos estudos enviados pelos representantes. Na análise econômica o próprio relatório dos solicitantes</i></p>	Sem comentários adicionais.

	<p><i>reporta uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) muito alta (365.000 BRL/AVAQ ou 254.000 BRL/AVG). Essas RCEIs não são custo-efetivas a nenhum valor previamente descrito para o limiar de custo-efetividade. Os ganhos em efetividade são relativamente pequenos, representando 0,58 anos de vida ganho e 0,40 AVAQ. Com os preços praticados atualmente, o medicamento não seria considerado custo efetivo em nenhum país. Por isso somos contrários à inclusão do medicamento no Rol da ANS, pelo menos até que estudos com melhor qualidade metodológica estejam disponíveis.”</i></p>	
	<p><i>“A FENASAÚDE concorda com a recomendação preliminar de não incorporar o erdafitinibe na saúde suplementar para o tratamento de pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático por entender que o conjunto de evidências científicas apresentada pelo demandante é insuficiente, pois está baseada em dois estudos - um ECR fase 2 e um estudo de mundo real. Os demais, eram resumos apresentados em eventos científicos e revisões narrativas, o que comprometeu uma avaliação do possível benefício clínico para os desfechos de sobrevida. Para estes dois estudos, a introdução de diferentes vieses classificou as evidências como sendo de baixa qualidade. No caso do ECR fase 2, não havia braço de comparação e o desfecho primário foi substituído. Além disso, os critérios de inclusão foram considerados distintos dos apresentados em DUT e os dados dos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram classificados como imaturos. Já a evidência de mundo real trazia dados referentes a um período anterior ao registro da tecnologia no Brasil, além de possuir uma amostra considerada pequena e não ter realizado qualquer análise de qualidade de vida. A tecnologia proposta apresentou nas estimativas de custo efetividade valores de RCEI em comparação com pembrolizumabe, para os desfechos de anos de vida ganhos e AVAQ, de R\$ 254 mil e R\$ 365 mil, respectivamente. Além disso, os dados científicos não demonstram a consistência necessária para a execução de uma análise econômica confiável. Outro ponto que deve ser considerado é que o impacto orçamentário estimado pelo proponente, acumulado em 5 anos, foi de R\$ 38 milhões. No entanto o impacto recalculado no Relatório de Análise Crítica acumulado em 5 anos foi de R\$ 98 milhões e de R\$ 65 milhões,</i></p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

	<p><i>respectivamente, a depender da estimativa populacional de mutações do FGFR. A divergência de valores encontrada justifica-se não só pelas alterações nos dados epidemiológicos, mas também pela adoção da SLP para representar o período em que o paciente fica em tratamento no horizonte de 5 anos. Com isso, pelas incertezas relacionadas aos desfechos de eficácia do produto, concordamos com a recomendação preliminar de não incorporar a tecnologia não rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar.”</i></p>	
<p>Contribuições desfavoráveis à recomendação preliminar</p>		
<p>População alvo</p>	<p><i>“O produto não está indicado para todos os pacientes conforme sugere no título (ERDAFITINIBE_CARCINOMA UROTELIAL LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO) e sim para esses pacientes que possuem alteração no FGFR. Isso é importante pois essa população é de aproximadamente 20% do total e para essas pessoas, não existe uma terapia tão eficaz quanto a proposta.”</i></p>	<p>Na submissão, foi considerada a população de adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático com alterações dos receptores de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) que apresentam progressão da doença: i) durante ou após uma linha anterior de quimioterapia à base de platina; ou ii) até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Logo, a população citada foi contemplada.</p>
<p>Características de doenças raras e agressivas</p>	<p><i>O carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) é uma doença bastante agressiva. Estima-se que apenas 6% dos pacientes com doença metastática estejam vivos em 5 anos (1). A gravidade da doença fica ainda mais evidente quando comparada com outros tipos de câncer. As sobrevidas em 5 anos de pacientes com câncer de mama e próstata metastáticos são 29% (2) e 31% (3), respectivamente. Além do perfil agressivo, as alterações genéticas no Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) são raras, estando presentes em 16-21% dos pacientes com doença músculo-invasivo (4). Portanto, a população de mUC com mutações em FGFR se enquadra na definição de doença rara de acordo com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (65 pessoas em cada 100 mil indivíduos) (5). Dessa forma, o erdafitinibe atendeu as necessidades do processo regulatório acelerado junto à ANVISA para avaliação de tratamentos para doenças raras, de acordo com a RDC nº 205/2017 (6) (...)</i></p>	<p>Entendemos que a política para doenças raras pode apresentar características distintas para avaliação da tecnologia, como por exemplo aceitar uma evidência de estudo fase 2 para incorporação. Neste relatório, deixamos claro que se trata de uma doença rara, porém identificamos que há estudos maiores em desenvolvimento e, portanto, há possibilidade de desenvolver estudos maiores mesmo em doenças raras, visando uma decisão mais assertiva. Um estudo publicado em janeiro de 2022 na Journal of Clinical Epidemiology avaliou todas as aprovações aceleradas do FDA (254 aprovações), ou seja, aquelas que se basearam em estudos de braço único para a tomada de decisão. O estudo conclui que embora a concessão das aprovações aceleradas do FDA com base em estudos de braço único esteja aumentando, o tamanho do efeito observado nesses estudos foi, em</p>

	<p><i>“ (...) Em decorrência da gravidade do carcinoma urotelial metastático e alterações genéticas de FGFR, o erdafitinibe foi analisado com prioridade e recebeu o status de Breakthrough Therapy designation pelo FDA, tornando-se o primeiro medicamento da classe aprovado para o tratamento dessa condição (7-9). O FDA aprova medicamentos órfãos com base em estudos clínicos considerados adequadamente controlados e suficientes para estabelecer a eficácia quando a natureza da população e a condição para a qual o medicamento se destina são levadas em consideração. Portanto, a aprovação dos medicamentos para doenças raras com estudos de fase II permite que necessidades até então não atendidas sejam endereçadas, especialmente em populações com doenças altamente debilitantes. No contexto de doenças raras, a medicina de precisão é importante porque o conhecimento geralmente começa com a compreensão de que há uma mutação genética que está causando a doença, que é o alvo do tratamento. (...)”</i></p>	<p>média, modesto e este efeito pode ser atribuído ao alto risco de viés desses estudos, uma vez que quando os efeitos dos estudos foram plotados graficamente 53% dos aprovados cruzaram a linha a nulidade.</p>
<p>Necessidade não atendida</p>	<p><i>“(...) Doença grave, agressiva e muito carente de medicações com boa resposta. O Erdafitinib vem para preencher uma lacuna em uma doença carente de linhas subsequentes.”</i></p> <p><i>“O erdafinitibe é droga inovadora para um perfil bem específico de pacientes com carcinoma urotelial metastático, os quais não possuem nenhum outro tratamento eficaz nesses cenários. Impedir o uso dessa medicação é impedir acesso à saúde desses cidadãos.”</i></p> <p><i>“Carcinoma urotelial de grau 4 que se mostrou refratário ao tratamento padrão gencitabina e carboplatina, progredindo para uma metástase óssea e recidiva local, 4 meses após o tratamento inicial. No momento, faço uso da quimioterapia paclitaxel e gencitabina, e foi verificado que houve uma regressão leve da doença. Simultaneamente ao tratamento foi levantado o perfil genético do tumor e visto que há uma mutação FGFR, indicando que o tratamento imunoterapico não seria efetivo na contenção da doença. Diante dessa situação só me resta fazer uso do erdafitinibe.”</i></p> <p><i>“O erdafitinibe é o único tratamento aprovado hoje especificamente para pacientes mUC com</i></p>	<p>Apesar de o erdafitinibe contemplar uma necessidade, até então, não atendida, não há dados suficientes que comprovem o benefício do medicamento frente às atuais terapias disponíveis na saúde suplementar para a condição em questão.</p> <p>A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em um estudo de fase II (BLC2001), envolvendo 99 pacientes, sem um grupo comparador e classificado como risco de viés grave. Estes critérios metodológicos geram grandes incertezas na confiança dos resultados. Isso significa que não há certeza sobre o real benefício do erdafitinibe para estes pacientes, seja em termos de eficácia ou de segurança do medicamento avaliado quando comparado com outra tecnologia.</p> <p>Os dados apresentados do erdafitinibe não comprovam</p>

	<p><i>mutações em FGFR, aprovados pela Anvisa e FDA, diante disso, a incorporação dele ao Rol da ANS, é necessária, pois irá trazer qualidade de vida para esses pacientes, que hoje, não dispõem de uma droga alvo, para a mutação do FGFR.”</i></p>	<p>aumento da qualidade de vida com o medicamento. Isto porque, o estudo BLC2001, pivotal e único desta avaliação, não avaliou este desfecho.</p>
<p>Aprovação por agências regulatórias</p>	<p><i>“As necessidades não atendidas dos pacientes com carcinoma urotelial metastático e mutações de FGFR foi reconhecida por diversas agências regulatórias, que concederam aprovação acelerada para erdafitinibe, como Food & Drug Administration (FDA), Health Canada e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).”</i></p> <p><i>“Medicação já comprovou benefício clínico e já aprovada nos EUA!”</i></p> <p><i>“A Sociedade Brasileira de Patologia se posiciona favorável a incorporação do medicamento erdafitinibe para o tratamento do carcinoma urotelial nos casos que apresente a mutação do FGFR. Pelos motivos listados a seguir:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>-Pacientes com doença metastática de câncer de bexiga tem um prognóstico reservado, com cerca de 6% tendo sobrevida de 5 anos;</i> <i>- Os tratamentos hoje disponíveis se baseiam em platinas e imunoterapia que tem terapêutica frusta;</i> <i>- Cerca de 20% dos pacientes apresentam mutação do FGFR; - Os estudos mostram que os pacientes têm tido resposta sustentada com o tratamento de erdafitinibe, e tal resposta se mostra superior a linha de tratamento vigente (platina e imunoterapia) nos pacientes com mutação do FGFR;</i> <p><i>Sumariamente, nossa comunidade tem a ganhar com a adesão do medicamento, pois apesar dela mostrar resultados superiores e sustentados apenas nos pacientes com mutação do FGFR em nossa opinião estes justificam a incorporação do erdafitinibe, como assim o fez o FDA”</i></p>	<p>A mera aprovação pelas agências regulatórias não é condição <i>sine qua non</i> para oferta do fármaco na saúde suplementar e cobertura pelo rol de tecnologias da ANS. Os critérios considerados para obtenção de aprovação regulatória e incorporação em um sistema de saúde são distintos. Até o presente momento, nenhuma das agências internacionais de ATS recomendam o uso de erdafitinibe.</p>
<p>Tratamento segundo diretrizes terapêuticas</p>	<p><i>“Erdafitinibe já está incluído em diretrizes clínicas nacionais e internacionais para tratamento do mUC com mutações em FGFR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• National Comprehensive Cancer Network – 2021</i> 	<p>A previsão de tratamento com erdafinitinibe segundo as diretrizes da NCCN e da ESMO não caracteriza condição <i>sine qua non</i> para cobertura do medicamento pela</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>European Society for Medical Oncology – 2019</i> • <i>Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – 2020 Portanto, Erdafitinibe deve ser incorporado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.</i> 	saúde suplementar e inclusão no rol de tecnologias da ANS.
Baixa prevalência e custos	<p><i>“Pacientes com câncer de bexiga em 2 linha apresentam escasso possibilidade de tratamento além do mais que a doença tem comportamento muitas vezes agressivos com progressão e morte precoce após 1 linha ao pensar que apenas 15 % dos pacientes podem ter a mutação FGFR em um cenário de raridade, estamos falando de pouquíssimos pacientes a usar esse recurso, porém a droga pode ter eficácia superior em 30 % de taxa de resposta seria importante incorporação.”</i></p> <p><i>“Não entrando no mérito do aumento dos custos, parece-me que o carcinoma urotelial avançado não tem muitas opções viáveis de tratamento, principalmente nos pacientes (usualmente idosos) inelegíveis à quimioterapia com cisplatina... O fato de haver um biomarcador (FGFR3) que limita o acesso àqueles pacientes com maior possibilidade de benefício também deve ser visto sob uma ótica positiva...”</i></p>	A baixa prevalência de pacientes com carcinoma urotelial metastático e com mutações no FGFR realmente contribui para um menor impacto orçamentário quando avaliada a incorporação do erdafitinibe. No entanto, levando em consideração a baixa prevalência desses pacientes, o impacto orçamentário (IO) acumulado em 5 anos estimado variou de aproximadamente R\$ R\$ 65 milhões (21% de mutação FGFR) a 98 milhões (25% de mutação FGFR) para a saúde suplementar.
Investir em tratamentos eficazes	<p><i>“(…) Especificamente na oncologia, em 2020, o Brasil investiu R\$ 545 milhões em tratamentos e deixamos aqui uma pergunta: quanto deste valor foi investido em tratamentos assertivos, que aumentam as chances de cura e melhoram a qualidade de vida dos pacientes? O nosso entendimento é o de que se essa é a tecnologia indicada e a opção para salvar a vida do paciente e prolongar seu bem estar, a equação financeira deve ser endereçada com ampla negociação junto aos fabricantes, identificando modelos de financiamento já aplicados em mercados internacionais que possam ser replicados no Brasil. Por esse motivo, a nossa defesa se fixa a favor da inclusão da tecnologia Erdafinitibe no ROL da ANS. O LAL constitui a voz de todos os pacientes que precisam dessa tecnologia para, não só dar seguimento ao seu tratamento digno, mas buscar a superação do câncer de bexiga e dar continuidade a seus projetos de vida. Instituto Lado a Lado pela Vida</i></p>	A recomendação preliminar desfavorável à incorporação do erdafitinibe foi emitida devido à ausência de dados robustos para suportar esta decisão. Na ausência de dados robustos e sendo a qualidade da evidência muito baixa, não há como garantir a assertividade dos tratamentos.
	<p><i>“Melhor produto para tratamento de câncer de bexiga em 2ª linha se o paciente for FGFR”</i></p>	Não há como fazer tal afirmação, pois os dados não são comparativos. Ademais, os dados provenientes da

<p>Resultados gerais sobre eficácia do tratamento</p>	<p><i>“Cenário de doença de difícil controle e rápida evolução além de uma parcela grande incapaz de realizar QT eficaz principalmente com envelhecimento populacional. Pacientes com alterações do FGFR com certeza se beneficiam e muito do Erdafitinib.”</i></p>	<p>comparação indireta por MAIC não mostram diferença entre os grupos pembrolizumabe vs. erdafitinibe.</p> <p>Destaca-se que a população alvo do medicamento em questão é refratária a um tratamento quimioterápico anterior. Ademais, os dados apresentados não garantem benefício inequívoco à população frente ao tratamento atualmente ofertado pela saúde suplementar.</p>
<p>Resultados de sobrevida do câncer urotelial</p>	<p><i>“O Carcinoma Urotelial com mutação/fusão FGFR apresenta-se como neoplasia de prognóstico ruim, por ser pouco responsivo aos tratamentos com quimioterapias ou imunoterapia. Dispomos, agora, de medicamento específico e com dados de SLP, ainda que novos estudos e o crivo do tempo e análise prolongada, sejam importantes.”</i></p> <p><i>“(…) De acordo com dados apresentados na literatura, assim como atualização apresentada na ASCO GU 2022, o prognóstico desses pacientes é pior em relação aos não alterados em FGFR, em que a sobrevida global dos alterados é de 13,8 x 26,2 meses dos não alterados. Logo, destaca-se que o Erdafitinibe como terapia alvo que permitirá uma maior sobrevida global a esses pacientes alterados e conseqüentemente melhor qualidade de vida. Frente a isso, vejo que a recomendação no ROL será altamente benéfica aos pacientes com carcinoma urotelial metastático.”</i></p>	<p>Apesar de haver dados de SLP, esses são provenientes de um estudo fase II, aberto, com 99 pacientes e sem grupo controle. Assim, não há comparação direta com as terapias atualmente disponibilizadas na saúde suplementar.</p> <p>Os dados do erdafitinibe apresentados são provenientes de apenas um estudo, no qual não há um grupo comparador. Os dados comparativos entre o erdafitinibe e as terapias anti-PD-1 e anti-PD-L1 disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar provieram de resumos de congresso que utilizaram o método MAIC para estabelecer comparações indiretas a partir do estudo de braço único supracitado. Embora os resultados pareçam promissores, a interpretação deve ser feita com cautela. Os dados existentes até o momento são incipientes para comprovar benefício frente ao arsenal disponibilizado na saúde suplementar.</p>
<p>Resultados sobre taxa de resposta objetiva</p>	<p>“Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (...) o erdafitinibe é um medicamento oral, capaz de levar a taxas de resposta de em torno de 40%, segundo estudo fase II com 99 pacientes e publicado no The New England Journal of Medicine. Em virtude desta necessidade ainda não atendida, pelo fato de pacientes com esta mutação não responderem a imunoterapia, a aprovação desta droga no Brasil é importante para proporcionar aos pacientes com câncer de bexiga metastático, novas opções de tratamento. Desta forma, a SBOC é a favor a aprovação/inclusão do</p>	<p>Conforme mencionado pela SBOC, a taxa de resposta objetiva de 40% é um dado importante clinicamente, apesar de ser um desfecho substituto proveniente de um estudo fase II, aberto, com alto risco de viés, envolvendo somente 99 pacientes e sem grupo controle.</p> <p>Até o presente momento, não há comparação direta com as terapias atualmente disponibilizadas na saúde suplementar.</p>

	<p><i>medicamento erdafitinibe para carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, conforme indicação em bula aprovada pela Anvisa.”</i></p>	
<p>Resultados envolvendo a metodologia MAIC</p>	<p><i>“Na ausência de comparações diretas, algumas abordagens indiretas de comparação de tratamentos foram consideradas melhores alternativas. No caso em que os dados individualizados dos pacientes (DIP) estão disponíveis para o tratamento alvo enquanto apenas os dados agregados de publicações estão disponíveis para os comparadores, como estudos de braço único, a comparação indireta ajustada (MAIC) torna-se uma opção adequada. A MAIC, potencialmente, fornece efeitos de tratamento relativos imparciais com ajuste às diferenças nas características da população entre os estudos (10). Esse método está se tornando cada vez mais comum nas análises das agências de reembolso de tecnologias em saúde, como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Considerando que o estudo BLC2001, de erdafitinibe, se trata de um estudo clínico fase II e braço único, a MAIC utilizada possibilitou comparar os tratamentos atualmente utilizados para os pacientes com câncer urotelial metastático ou cirurgicamente irressecável, como: docetaxel, vinflunina, pembrolizumabe, atezolizumabe, paclitaxel e combinação de quimioterapias (docetaxel, vinflunina e paclitaxel). Dessa maneira, foi possível analisar como um tratamento como erdafitinibe teria efeito na população-alvo dos estudos clínicos dos medicamentos citados acima, assumindo que a população-alvo está mais próxima daquela representada no estudo concorrente do que em seu próprio estudo e minimizando o risco de viés devido a diferenças nas populações (10). Muresan e cols. mostraram, em 2018, que, até a data, oito submissões feitas ao NICE incluíram MAICs como base da evidência comparativa entre tecnologias, sendo que 6 foram aceitas pela agência (11). Isso mostra que esse tipo de análise de comparação indireta têm sido vista por umas das principais agências de ATS do mundo como uma alternativa de evidência importante no âmbito de ATS.</i></p>	<p>Foram identificados dois resumos de congresso sobre o NICE aceitar submissões com estudos do tipo MAIC.</p> <p>Um deles tentou realizar uma avaliação crítica desses estudos analisando se eram MAICs ancorados ou não ancorados, se havia quantificação do erro sistemático, entre outros pontos. O NICE aceitou submissões com MAIC em seis ocasiões, e a limitação mais comum foi viés induzido por fatores não observados. Outras limitações foram a falta de validação externa dos dados e falta de detalhes estatísticos. Observou-se que as principais preocupações do NICE a respeito dos MAICs e STC (simulated treatment comparisons) foi omitir variáveis prognósticas e modificadores de efeito (12).</p> <p>O outro tratou de como estudos do tipo MAIC e STC superam redes de evidência desconectadas e heterogeneidade em NMA. Sendo que, de sete submissões analisadas, o método foi usado para endereçar uma rede desconectada em três, e para ajustar para heterogeneidade na população do ensaio em quatro. O resumo fala que o método foi aceito para a tomada de decisão, sendo que suas premissas devem estar sujeitas a escrutínio, e são considerados equivalentes a evidência observacional. As limitações observadas foram: falta de racional para escolha do método; justificativa limitada para escolha de variáveis de pareamento; limitada possibilidade de desfechos de pareamento ou de critérios de elegibilidade entre os estudos (13).</p> <p>Independentemente da escolha das análises pelo método MAIC os dados são provenientes de um resumo de congresso publicado em 2019. Até o presente momento, esses dados</p>

		<p>não foram publicados em nenhuma revista científica, com revisão por pares. Não conseguimos ter acesso a informações adicionais desse estudo, sobretudo quanto aos métodos.</p>
<p>Via de administração</p>	<p><i>“Os pacientes acometidos por Câncer Urotelial têm poucas opções terapêuticas ao seu tratamento. Disponibilizar alternativas faz parte do papel da agência reguladora tendo foco no cuidado ao beneficiário de planos de saúde. Adicionalmente, os tratamentos disponíveis são infusionais e por isso já tem cobertura, ainda que tenham menor efetividade. No caso do Erdafitinibe, por ser tratamento oncológico oral, trará benefícios relevantes aos pacientes e sendo um tratamento dentro do conceito de medicina de precisão, sendo possível tratar o paciente certo com a mutação FGFR, contemplando com isso o foco no paciente e também na sustentabilidade do sistema privado de saúde.”</i></p>	<p>De fato, a via de administração do erdafitinibe é mais cômoda que as opções disponíveis, até o momento, na saúde suplementar para tratar a população em questão. Contudo, como supracitado, os dados ainda são incipientes para comprovar benefício frente ao arsenal terapêutico disponibilizado.</p>
<p>Risco de viés e qualidade da evidência</p>	<p><i>A ferramenta (17) também apresenta limitações na análise de estudos de braço único, pois, conforme explicitado na diretriz de utilização, tem como objetivo avaliar o risco de viés de estudos não randomizados que comparam os efeitos na saúde de duas ou mais intervenções. No guia desta ferramenta não há recomendação ou adaptação específica para estudos de fase II com braço único, e a mesma é recomendada para “estudos não randomizados, incluindo estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos controlados de antes e depois, estudos de séries temporais interrompidas e ensaios controlados nos quais os grupos de intervenção são alocados usando um método que fica aquém da randomização completa (às vezes chamados de estudos “quase-randomizados”). Considerando que a Diretriz de Revisão Sistemática (14) e a Diretriz de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde de 2021 (15) não apresentam recomendação de ferramentas avaliação de risco de viés para estudos de fase II, sem braço comparador, para avaliação do risco de viés do estudo de erdafitinibe, foi utilizada a ferramenta proposta por Murad e cols. (2018) (16). O autor é membro do GRADE Working Group e recomenda uma metodologia baseada em critérios previamente estabelecidos por Pierson, Bradford Hills e Newcastle Ottawa com modificações por meio da remoção de itens relacionados ao braço</i></p>	<p>De acordo com o capítulo 25 do <i>Cochrane Handbook</i>, a ferramenta <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) pode ser usada para avaliar o risco de viés em estudos de acompanhamento (coorte); avaliar risco de viés em estudos não controlados antes e depois (incluindo séries temporais interrompidas); e para avaliar o risco de viés em estudos controlados antes e depois.</p> <p>Portanto, os estudos de braço único se encaixam no critério de avaliação da ROBINS-I.</p> <p>Independentemente da ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés, um estudo de braço único tem muitos fatores confundidores envolvidos nos resultados, uma vez que, não é possível controlá-los diante da metodologia empregada.</p> <p>Os principais fatores de contribuição para o risco de viés sério foram: se tratar de um estudo sem grupo comparador, que agrega viés na</p>

	<p><i>comparador e, portanto, não se aplicam itens comparativos e de randomização presentes em outras ferramentas. O resultado da avaliação do estudo BLC2001, por meio da ferramenta proposta por Murad e cols. (2018) (16), indicou baixo risco de viés em todos os domínios de avaliação: seleção, verificação, causalidade e descrição do estudo, indicando que o estudo foi bem conduzido, considerando seu desenho. O contexto das doenças raras representa um grande desafio no desenvolvimento do ensaio clínico direcionados para essas populações. Por conta da menor prevalência, os pesquisadores possuem dificuldade no recrutamento, resultando em estudos com menor número amostral quando comparado a outras patologias (18,19). Portanto, medicamentos para doenças órfãs não devem ser avaliados com as mesmas exigências e critérios de análise utilizados para medicamentos destinados ao tratamento de doenças mais prevalentes.</i></p>	<p>interpretação dos resultados e, também, pelo baixo número amostral, principalmente por ter incluído uma população muito ampla, conforme apresentado no item viés de seleção dos participantes, e quando foram realizadas as análises de subgrupos específicos o estudo não tinha poder.</p>
<p>Resposta e disponibilidade terapêutica em outros contextos</p>	<p><i>“Apesar de ainda não termos dados do estudo fase III, os dados do estudo fase II mostram ótima resposta ao tratamento para pacientes com alteração nos genes FGFR 2 e 3, além de excelente tolerância pela maior parte dos pacientes. Outro fato a ser levado em consideração, é que apenas 15% dos pacientes com câncer urotelial metastático vão apresentar esta alteração genética, então os custos com o tratamento não serão tão elevados. Sendo assim, acho muito importante que esta medicação faça parte do arsenal terapêutico dos nossos pacientes com alteração nos genes FGFR 2 e 3. É importante frisar que esta medicação já foi aprovada pelo FDA e já faz parte do tratamento em outros países, como o Canadá, onde o sistema público arca com as despesas do tratamento.”</i></p>	<p>A literatura disponível para avaliação de erdafitinibe é baseada em: um estudo de fase II, envolvendo 99 pacientes, sem um grupo comparador e classificado como risco de viés grave; e em dados de congresso de uma revisão sistemática de comparação indireta por MAIC. Apesar de identificada a necessidade da população para o uso da tecnologia proposta, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados. Ademais, ainda que a população alvo não represente o todo dos pacientes com carcinoma urotelial, o impacto orçamentário (IO) acumulado em 5 anos foi de aproximadamente R\$ 98 milhões considerando 21% de mutação FGFR e de aproximadamente R\$ 65 milhões com 25% de mutação FGFR.</p>
	<p><i>“Como prof Titular e Chefe da Divisão de Urologia do Instituto do Cancer Dr Arnaldo em São Paulo, com forte atuação em tratamento de pacientes com ca de bexiga, observamos que o Erdafitinib não apenas demonstra talvez a única opção de tratamento de enfermidade avançada, onde será extremamente eficiente à 20% dos pacientes, aqueles com alterações de FGFR, como também tem demonstrado eficácia em um grupo de pacientes com enfermidade não musculo invasiva refratários à BCG. (...) Assim, o tratamento com erdafitinib</i></p>	<p>Na submissão proposta, foi considerada somente a população de adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático com alterações dos receptores de Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) que apresentam progressão da doença: i) durante ou após uma linha anterior de quimioterapia à base de platina; ou ii) até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou</p>

	<p><i>à pacientes selecionados, demonstrou eficácia em um cenário em que os tratamentos convencionais não demonstraram, e deve ser incorporado ao ROL da ANS”</i></p>	<p>adjuvante. Caso seja necessária a avaliação de erdafitinibe para pacientes com enfermidade não músculo invasiva refratários à BCG, esta proposta deve ser enviada formalmente à ANS.</p>
<p>Decisão do Cosaúde</p>	<p><i>“A maioria dos presentes à reunião do Cosaúde foi favorável à aprovação”</i></p>	<p>Conforme art. 10-D da Lei nº 9.656/1998, compete a COSAÚDE assessorar a ANS no estabelecimento da amplitude da cobertura assistencial no âmbito da saúde suplementar. O papel consultivo da COSAÚDE tem elevada relevância na atualização do Rol, observando-se que essas manifestações e contribuições devem ser balanceadas com os resultados da análise técnica da proposta, que levam em consideração a segurança, a eficácia e a qualidade das evidências científicas disponíveis para tecnologia em análise.</p>
<p>Natureza do rol, exemplificativo ou taxativo</p>	<p><i>“Entendo ser de extrema importância que o rol de tratamentos/ procedimentos com cobertura pelos planos de saúde não podem diminuir. Os valores pagos aos planos de saúde são muito altos e o consumidor merece ter atendimento para sempre que necessário.”</i></p> <p><i>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor. Sobre esse aspecto, a própria redação do art. 10 da Lei nº 9.656/98 garante a cobertura das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial da Saúde, excluindo tão somente os procedimentos expressamente indicados no referido artigo. Nesse sentido, em que pese o fato do § 4º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 estabelecer que as amplitudes das coberturas, inclusive de transplantes, procedimentos de alta complexidade e tratamentos com antineoplásicos de uso oral serão estabelecidos em norma editada pela ANS, não</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p>

	<p><i>há como considerar a mera interpretação literal do dispositivo e de forma isolada do teor do “caput” do artigo 10 da Lei de Planos de Saúde. Deve-se prevalecer, na realidade, a interpretação sistemática e teleológica, tendo em vista a amplitude de coberturas conferidas pelo legislador ao considerar o tratamento das doenças listadas pela OMS, bem como a evolução da medicina e áreas da saúde. Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde. Ressalte-se, ainda, que a Terceira Turma do Superior Tribunal de Justiça, sedimentou entendimento no sentido de que o Rol de Procedimentos tem caráter exemplificativo: “Superior Tribunal de Justiça AGRVO INTERNO NO RECURSO ESPECIAL. PLANO DE SAÚDE. OBRIGAÇÃO DE FAZER C/C INDENIZAÇÃO POR DANOS MORAIS. 1. TRATAMENTOS MULTIDISCIPLINARES. COBERTURA DE TRATAMENTO. PACIENTE. LIMITAÇÃO DE SESSÕES. ABUSIVIDADE. LISTA DE PROCEDIMENTOS DA ANS. ROL EXEMPLIFICATIVO. ACÓRDÃO RECORRIDO EM HARMONIA COM A JURISPRUDÊNCIA DESTA CORTE SUPERIOR. SÚMULA 83/STJ. 2. JURISPRUDÊNCIA PACÍFICA DA TERCEIRA TURMA. PRECEDENTE EM SENTIDO CONTRÁRIO NA QUARTA TURMA. RATIFICAÇÃO DA JURISPRUDÊNCIA DESTA TURMA. 3. AGRVO IMPROVIDO 1. A jurisprudência desta Corte Superior já sedimentou entendimento no sentido de que, “à luz do Código de Defesa do Consumidor, devem ser reputadas como abusivas as cláusulas que nitidamente afetam de maneira significativa a própria essência do contrato, impondo restrições ou limitações aos procedimentos médicos, fonoaudiológicos e hospitalares (v.g. limitação do tempo de internação, número de sessões de fonoaudiologia, entre outros) prescritos para doenças cobertas nos contratos de assistência e seguro de saúde dos contratantes” (AgInt no AREsp 1.219.394/BA, Rel. Ministro Raul Araújo, Quarta Turma, julgado em 7/2/2019, DJe 19/2/2019). 1.1. Além disso, o “fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista</i></p>	
--	--	--

	<p><i>no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor" (AgRg no AREsp n. 708.082/DF, Relator Ministro João Otávio de Noronha, Terceira Turma, julgado em 16/2/2016, DJe 26/2/2016). 2. Existência de precedente recente da Quarta Turma no sentido de que seria legítima a recusa de cobertura com base no rol de procedimentos mínimos da ANS. 2.1. Ratificação do entendimento firmado desta Terceira Turma quanto ao caráter exemplificativo do referido rol de procedimentos. Precedente. 3. Agravo interno a que se nega provimento."</i></p>	
<p>Autonomia médica</p>	<p><i>"Seguindo o mesmo entendimento, o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, editou súmula que revela a importância da indicação clínica na decisão do procedimento mais adequado ao consumidor. Eis o teor: "Súmula 102: Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS". Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde"</i></p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta Resolução Normativa e seus anexos.</p> <p>Além disso, conforme art. 10 inciso I da Lei 9.656/98, o tratamento clínico ou cirúrgico experimental é considerado uma exclusão legal de cobertura obrigatória.</p>
<p>Comparador da PICO</p>	<p><i>Escolha de pembrolizumabe como comparador: Atualmente, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e atezolizumabe são imunoterapias que possuem indicação de tratamento do câncer urotelial localmente avançado ou metastático, e cobertura obrigatória pelos planos de saúde privados por serem de administração endovenosa, conforme a Lei nº 9.656, de 1998. É importante ressaltar que nenhum destes medicamentos atualmente disponíveis no mercado brasileiro contempla a indicação específica para a população de pacientes com mutações em FGFR. O pembrolizumabe foi escolhido como</i></p>	<p>O demandante justifica que o pembrolizumabe foi o escolhido porque um estudo de mundo real conduzido no Brasil aponta o fármaco como o inibidor de checkpoint imunológico mais utilizado (50%) em pacientes com esse tipo de carcinoma urotelial. Ademais, outras literaturas sugerem: i) melhor resultado de sobrevida global (SG), dentre as imunoterapias, em relação à quimioterapia (segundo dados de um estudo de fase III); e ii) não haver</p>

	<p><i>comparador para a análise econômica uma vez que este apresentou o melhor resultado de SG vs quimioterapia entre as imunoterapias em seu estudo fase III. Ademais, uma meta-análise em rede (42) analisou 16 estudos randomizados de diferentes imunoterapias e concluiu que os resultados entre agentes PD-1 e inibidores de PD-L1 são similares e sem diferenças estatísticas significativas entre eles. Comparados com pembrolizumabe, a eficácia de nivolumabe foi similar (HR: 1,02; IC 95%: 0,91 - 1,14), assim como para atezolizumabe (HR: 0,97; IC 95%: 0,85 - 1,10) (42). Por fim, um estudo de mundo real conduzido no Brasil com pacientes com carcinoma urotelial metastático e mutação FGFR revelou que pembrolizumabe foi a imunoterapia mais amplamente utilizada, sendo responsável por aproximadamente 50% do mercado (28). A fim de se verificar o impacto do preço do comparador no resultado, já que as imunoterapias apresentam custos de tratamento diferentes entre si, foi conduzida uma análise de custo de tratamento anual para todas as imunoterapias que atualmente possuem a indicação de câncer urotelial localmente avançado ou metastático e cobertura obrigatória pelos planos de saúde privados (pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe e nivolumabe), conforme apresentado na aba “Análise de preços” do arquivo do modelo em Excel®. Considerando diferenças no custo de tratamento entre as imunoterapias disponíveis na saúde suplementar, tais custos foram explorados na análise de sensibilidade determinística com o objetivo de minimizar incertezas sobre o custo do comparador no modelo econômico. Como os dados comparativos de efetividade entre erdafitinibe e pembrolizumabe também foram incluídos na análise de sensibilidade determinística, conclui-se que as possíveis incertezas em relação aos resultados devido à escolha do comparador foram devidamente testadas e apresentadas previamente.</i></p>	<p>diferenças estatisticamente significativas entre atezolizumabe, nivolumabe e durvalumabe (conforme três meta-análises em rede). Porém, a justificativa é frágil. O demandante deveria ter apresentado os resultados comparativos a cada um desses fármacos de cobertura obrigatória e administração intravenosa (pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e atezolizumabe), fornecendo mais subsídios para tomada de decisão no contexto da Saúde Suplementar.</p> <p>Ainda que tenham sido calculados os custos anuais dos tratamentos com os imunoterápicos supracitados (conforme aba custos) eles não foram explorados no modelo de custo-efetividade, custo-utilidade, tampouco na análise de impacto orçamentário. Deste modo, não foram considerados conjuntamente com os dados de efetividade e utilidade destes medicamentos (abas <i>inputs</i> clínicos, utilidade e resultados).</p> <p>No que concerne à análise de sensibilidade determinística, ainda que tenham sido inseridos dados de <i>hazard ratio</i> - HR de sobrevida global - SG e sobrevida livre de progressão - SLP para os imunoterápicos, eles foram iguais (inclusive os intervalos de confiança) para os três medicamentos, denotando que um único valor foi adotado para todos. O mesmo ocorreu para o risco relativo para ORR. Destaca-se que houve previsão de inclusão desses medicamentos na análise de sensibilidade probabilística, contudo os dados não foram apresentados.</p>
<p>Aspectos da avaliação de impacto orçamentário -AIO</p>	<p><i>Duração do tratamento com pembrolizumabe: Seguindo a recomendação em bula do pembrolizumabe, os pacientes no braço comparador do modelo econômico, caso não tenham progredido durante o período segundo a curva de SLP do medicamento, permaneceriam em tratamento por no máximo 2 anos. Após esse período, tais pacientes não receberiam quaisquer medicamentos até que progredissem e</i></p>	<p>A planilha apresentada pelo proponente foi reavaliada e, de fato, o tempo limitado em bula de tratamento com o pembrolizumabe (por até 24 meses) fora considerado no modelo de custo-efetividade. Contudo, como apresentado pelo demandante nesta CP, não foram identificados os custos incorridos com vinflunina nos casos de falha a</p>

	<p><i>passassem a um tratamento subsequente. Para simplificar os cálculos, assumiu-se que os pacientes ainda sem progressão após os 2 anos de tratamento com pembrolizumabe continuariam a seguir a curva de SLP do medicamento, embora não fossem incorridos quaisquer custos com medicação durante o período. O impacto desta suposição no modelo é baixo, uma vez que em 24 meses 99% dos pacientes do braço comparador se encontram nos estados de SPP ou de morte. Tais informações podem ser cheçadas na aba "Modelo" do arquivo do modelo econômico em Excel®. Vale ressaltar que, uma vez que o tratamento com pembrolizumabe foi considerado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, o limite de 24 meses também está sendo considerado na análise de impacto orçamentário, uma vez que esta utilizou os custos provindos da custo-efetividade.</i></p>	<p>erdafitinibe ou pembrolizumabe, como inicialmente apresentado no dossiê de avaliação econômica.</p>
	<p><i>Custo de diagnóstico da alteração genética no FGFR: Segundo o parecerista, "na reanálise, considerou-se somente o custo total do exame para o número estimado de pacientes que possuem a mutação de FGFR, a partir de dados da literatura". Importante esclarecer que o modelo econômico submetido considerou o custo do teste diagnóstico para toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR, conforme a seguir: Custos com diagnóstico= (Custo do teste genético)/((% pacientes com mUC FGFR) xS (% pacientes com mUC FGFR-)xE) Onde S é a sensibilidade e E a especificidade, ambos do exame PCR. Desta maneira, são considerados nos custos indivíduos com e sem a mutação, assim como a ocorrência de verdadeiros e falsos positivos, de maneira a melhor refletir os gastos com exame de O diagnóstico na prática clínica.</i></p>	<p>No relatório do parecerista não fora mencionado que o modelo econômico submetido não considerou o custo do teste diagnóstico para toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR. Pelo contrário, o texto apresentou:</p> <p>"A planilha apresentada é passível de reprodução, contudo algumas informações, fórmulas e cálculos apresentados poderiam ter sido pormenorizados (apresentadas notas explicativas) para maior clareza e compreensão do raciocínio feito pelo demandante. A exemplo do cálculo feito para ajuste do valor do teste de FGRG para contemplar indivíduos com e sem a mutação em questão, assim como verdadeiros e falsos positivos e os respectivos complementares."</p> <p>"O custo diagnóstico para identificação da mutação FGFR foi ajustado para contemplar o custo da realização do teste em toda população elegível para identificar a mutação, não contemplando apenas o custo incorrido com a população que seria tratada com erdafitinibe. Contudo, não foi explicitado de forma clara para o leitor os cálculos e fórmulas utilizadas para</p>

		<p>tal. Após análise minuciosa da planilha, foi possível identificar o cálculo realizado, que computou indivíduos com e sem a mutação assim como verdadeiros positivos, falsos positivos e os respectivos complementares”.</p> <p>Logo, o parecerista menciona que apesar de o documento não explanar o ajuste, foi possível identificar o cálculo realizado para que o valor do teste contemplasse para toda a população elegível para identificação da mutação (isto é, toda a população muC, independentemente do status mutacional do FGFR). Tal justificativa foi apresentada porque os valores foram computados nos custos incorridos com o erdafitinibe, no modelo.</p> <p>Na aba custos da planilha, em custos de administração e diagnóstico no primeiro ciclo há: “Custo do teste diagnóstico¹/ (FGFR * Sensitivity + (1-FGFR) * (1-Specificity)) + Custos de administração”. Em que FGFR é a incidência da mutação na população; <i>Sensitivity</i> é a sensibilidade do teste, também nomeada por verdadeiros positivos; 1-FGFR é a incidência dos que não possuem a mutação; <i>Specificity</i> é a especificidade do teste diagnóstico; e 1-Specificity são os falsos positivos.</p> <p>Na reanálise (feita pelo demandante), o custo total do exame foi considerado para os pacientes que seguiriam em segunda linha terapêutica.</p>
	<p><i>Limitações da análise de custo-efetividade: Em relação à análise de custo-efetividade, conforme mencionado anteriormente, pembrolizumabe foi o tratamento comparador de escolha. Contudo, atezolizumabe, durvalumabe e nivolumabe também foram considerados no modelo por meio da análise de sensibilidade determinística. Com relação à extrapolação, vale ressaltar que as curvas de SG e SLP para erdafitinibe foram retiradas do estudo BLC2001 (18), cuja população é</i></p>	<p>No dossiê enviado, não foram discutidas as limitações do modelo. Os pontos apresentados nesta consulta pública como limitações não foram discutidos no dossiê.</p> <p>No tocante à escolha do comparador, o demandante justifica porque o pembrolizumabe foi o escolhido, contudo a justificativa é frágil. O demandante deveria ter apresentado os resultados</p>

¹ O custo do teste diagnóstico teve o valor retirado do D-TISS 2019 40503798.

	<p><i>composta por 87 pacientes que falharam ao tratamento com quimioterapia e 12 que ainda não haviam se submetido à quimioterapia. Considerando que a população-alvo desta submissão seja de pacientes previamente tratados com quimioterapias e apenas 12% da população do estudo não havia sido tratada previamente com quimioterapias, o impacto desses pacientes no resultado final é pouco significativo. De qualquer forma, como os valores de Hazard Ratio foram posteriormente avaliados nas análises de sensibilidade, esse risco de viés é reduzido.</i></p> <p><i>Uma fonte potencial de viés que não pôde ser abordada na MAIC ocorre devido ao fato de que todos os pacientes no ensaio BLC2001 (18) tinham mutação FGFR, porém os ensaios clínicos dos comparadores não apresentavam dados específicos apenas para essa população, uma vez que o erdafitinibe é a primeira terapia direcionada para pacientes com tais mutações. Portanto, não se sabe quantos pacientes nos estudos comparadores tiveram tal mutação, o que pode indicar que seus resultados para tais pacientes estejam superestimados, uma vez que a literatura indica que a presença da mutação FGFR faz com que a doença progrida mais rapidamente e responda pior ao tratamento com imunoterapias (8,13). Entretanto, é importante ressaltar novamente que todos os parâmetros de maior significância para os resultados do modelo foram testados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística. No presente caso, 97,5% das mil iterações apresentaram resultados em AVAQ superiores para erdafitinibe e em 75,1% dos casos pembrolizumabe apresentou resultado em AVAQs abaixo do mínimo valor de AVAQs observado para erdafitinibe, que foi de 0,820.</i></p>	<p>comparativos a cada um desses fármacos de cobertura obrigatória e administração intravenosa. Caracterizando, portanto, uma limitação do estudo.</p>
	<p><i>População-alvo e custos na análise de impacto orçamentário: O parecerista mencionou que "é importante notar que durante a simulação do período de tratamento, após se estimar a incidência, foi considerado o seguimento de apenas um ano, não tendo sido considerada a prevalência dos casos que seguiriam em tratamento nos anos subsequentes conforme as curvas de SLP apresentadas". No entanto, no modelo de impacto orçamentário, todos os pacientes considerados permaneceram em tratamento até o fim da simulação em 2026, ou seja, aqueles que entraram em 2022 receberam 5 anos de tratamento; aqueles que entraram em 2023 receberam 4 anos de</i></p>	<p>Na planilha de Excel apresentada pelo demandante, constava o período médio de sobrevida conforme tratamento (percentual de pacientes vivos até 2024, numa análise de mortalidade). No entanto, na análise de impacto orçamentário foi utilizada a curva da SLP. À população apresentada, deveria ter sido acrescentado o número de pacientes que ainda permanecia em tratamento nos anos subsequentes, conforme as curvas de SLP apresentadas. Isto é, ao considerar a SLP, não seriam todos os pacientes que</p>

	<p><i>tratamento, e assim por diante. Não foram consideradas taxas de progressão ou de mortalidade no cálculo da população-alvo do impacto orçamentário, pois os custos de tratamento para cada ano foram retirados do modelo de custo-efetividade, que já considera as curvas de SLP e SG para cada braço de tratamento. A fim de se testar as discrepâncias entre os modelos de impacto orçamentário do parecerista e do demandante, foram aplicados os mesmos dados de epidemiologia usados pelo parecerista no modelo do demandante, mantendo-se todo o restante como estava, e os resultados obtidos foram muito próximos. Enquanto o impacto orçamentário em 5 anos do parecerista (para a situação 2) foi de R\$ 65.131.079, o modelo do demandante ofereceu um resultado de R\$ 68.971.748, ainda mais conservador. A pequena discrepância de 6% ao final de 5 anos de análise é explicada pelo fato de que o demandante considerou os custos de tratamento anuais vindos do modelo de custo-efetividade (que incluem medicação, infusão, recursos médicos e curvas de SLP e SG de cada medicamento), enquanto que o parecerista adotou apenas os custos com medicação e infusão e as curvas de SLP. Desta maneira, conclui-se que o resultado da análise de impacto orçamentário proposta pelo parecerista é semelhante ao submetido pela Janssen, reforçando a robustez do modelo.</i></p>	<p>continuariam o tratamento até o fim da simulação em 2026. Para os anos subsequentes, só permaneceriam no modelo os que continuassem vivos e ainda fossem elegíveis ao tratamento (observado o tempo total recomendado).</p> <p>De toda forma, os novos cálculos apresentados pelo demandante estão próximos dos valores apresentados pelo parecerista.</p>
	<p><i>Dados de epidemiologia na análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma nova busca em dados epidemiológicos, conforme sugestão do parecerista, e considerou-se os seguintes dados: prevalência da doença entre mulheres de 0,0110%, e entre homens de 0,0303% (43); porcentagem de pacientes diagnosticados com doença músculo invasiva de 30% (44); e proporção de pacientes com alterações no FGFR de 26% (45). Para o cálculo da taxa de prevalência foram considerados os dados de prevalência da doença no Brasil (11.917 mulheres e 31.628 homens) e de tamanho da população brasileira (108.123.626 mulheres e 104.435.783 homens) encontrados no Globocan para o ano de 2020 (43). Com relação à proporção de pacientes com mutações no FGFR, foram testados os dois valores encontrados na literatura e utilizados pelo parecerista: 21%, de acordo com Ross e cols. (2016) (45), e 25,5%, de acordo com Monteiro e cols. (2021) (28). Entretanto, é importante ressaltar que, conforme levantado pelos próprios autores, o dado de 25,5% de</i></p>	<p>O demandante refez os cálculos de impacto orçamentário a partir de novos parâmetros epidemiológicos, dos quais alguns se assemelham aos apresentados pelo parecerista. Os novos resultados para a situação 2 foram semelhantes aos encontrados pelo parecerista.</p> <p>Cabe destacar ainda que esses critérios citados pelo contribuinte não são os únicos considerados para tomada de decisão. O corpo de evidências tem qualidade muito baixa, o que resulta em incertezas importantes em relação aos desfechos avaliados. Ademais, outros estudos avaliando erdafitinibe para essa população estão sendo conduzidos e poderão fornecer subsídios adicionais para tomada de decisão.</p>

	<p><i>Monteiro e cols. pode estar superestimado, pois alguns pacientes já haviam sido testados para mutações do FGFR antes de entrar no estudo (28), de maneira que o valor de 21% pode ser mais verossímil. O novo resultado de impacto orçamentário em 5 anos obtido a partir da atualização dos dados de epidemiologia foi de R\$ 56.516.809, considerando-se 21% dos pacientes com mutações no FGFR, e de R\$ 69.973.192, caso 25,5% dos pacientes tenham as mutações. O valor médio de impacto orçamentário anual foi de aproximadamente R\$ 11,3 milhões para a primeira situação e de 13,7 milhões para a segunda situação. O novo resultado de impacto orçamentário é relativamente baixo para o sistema de saúde suplementar como um todo, com o aumento por beneficiário mensal estimado de apenas R\$ 0,03, além dos resultados clínicos positivos para ambos os desfechos incluídos na análise de custo-efetividade. Além disso, ao se analisar as incorporações de medicamentos oncológicos na última atualização do rol, encontrou-se uma média de aproximadamente R\$ 203 milhões de impacto orçamentário em 5 anos, o que coloca a incorporação de erdafitinibe dentro deste intervalo e bastante abaixo da faixa média.</i></p>	
	<p><i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário: Novos parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário (que usou como base o valor de 21% de pacientes com alterações no FGFR) a fim de se verificar o impacto dos mesmos nos resultados. São eles: market share inicial de erdafitinibe (considerando-se um aumento constante de 10% a cada ano), custos com diagnóstico das alterações no FGFR, custo do manejo da doença nos estados de SLP e SPP e custo de fim de vida. Todos os novos parâmetros foram variados em 20% para mais e para menos, exceto os custos com medicamentos, em que o preço fábrica (PF 18%) publicado pela CMED, determina o preço máximo de comercialização. Os parâmetros de maior influência sobre o resultado foram os custos de erdafitinibe e pembrolizumabe, as proporções de pacientes em 2ª linha de tratamento e com alterações no FGFR e o market share inicial de erdafitinibe. Demais custos praticamente não alteraram o resultado final, com variações inferiores a 0,5% para mais e para menos. Sobre o market share de erdafitinibe, vale ressaltar que não existem</i></p>	<p>O demandante havia apresentado uma análise de sensibilidade determinística em que foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível e os preços dos medicamentos intervenção e comparador. Em regra, os dados foram variados em 20% para mais e para menos, com exceção das populações feminina e masculina contempladas pela saúde suplementar, cuja variação foi mais conservadora (5%); e dos dados epidemiológicos, cujas referências estipulavam um intervalo de valores específicos, como foi o caso da proporção de pacientes em segunda linha (que conforme a literatura, a variação estava entre 30% a 55%). Segundo a análise, os parâmetros de maior influência sobre o resultado do impacto orçamentário foram os preços dos medicamentos e as proporções de pacientes em segunda linha, com mutações no FGFR e com metástase.</p>

	<p><i>fontes publicadas que podem ser usadas como boas estimativas para essa variável, entretanto optou-se por seguir com penetração de mercado agressiva, chegando a 80% em 5 anos, por se tratar do primeiro tratamento específico para a população-alvo. Ainda assim, ao se variar este parâmetro na análise de sensibilidade determinística em 20%, a variação do resultado final foi de 15% para mais e para menos, com impacto orçamentário máximo de aproximadamente R\$ 65 milhões.</i></p>	<p>Importante ter havido a inserção de novos parâmetros na análise de sensibilidade e observado que os parâmetros de maior influência sobre o resultado seguiam sendo praticamente os mesmos (custos de erdafitinibe e pembrolizumabe, as proporções de pacientes em 2ª linha de tratamento e com alterações no FGFR).</p> <p>Contudo, cabe destacar que o impacto orçamentário não foi o único determinante para a tomada de decisão da ANS. A certeza na evidência existente para o medicamento, até então, é muito baixa, pois a evidência é composta por um estudo de fase II, braço único, com risco de viés sério e um resumo de uma revisão sistemática com comparação indireta (MAIC) com algumas terapias de interesse, mas com metodologia questionável, dada a ausência de informações mais detalhadas sobre os métodos. Ainda que os resultados pareçam promissores, os dados são incipientes para subsidiar a incorporação pelo sistema de saúde suplementar.</p>
--	---	--

4.2. Outras considerações:

<p>Das 109 contribuições apresentadas, 24 foram concordantes com a recomendação preliminar, contudo 14 apresentaram justificativa contrária à não incorporação, denotando que as respostas foram equivocadas. Dessas 24, oito apresentaram justificativas dúbias e apenas duas foram de fato concordantes com a recomendação preliminar e provieram de operadores de saúde.</p> <p>Uma contribuição foi concordante/discordante parcialmente da recomendação preliminar.</p> <p>Oitenta e quatro contribuições foram discordantes da recomendação preliminar. No entanto, duas tratavam acerca da natureza do rol, se exemplificativo ou taxativo.</p> <p>Foram oferecidas respostas tanto para as contribuições concordantes quanto para as discordantes da recomendação preliminar.</p> <p>Cinco contribuições discordantes da recomendação preliminar apresentaram textos idênticos, provenientes de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, conselho profissional ou outra categoria de contribuinte. Outras duas justificativas também foram parelhas, mas provenientes de empresa/indústria e outros contribuintes.</p> <p>A empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada nos enviou 18 contribuições em sequência, com tópicos sobre:- Características da doença; - Necessidades não atendidas;</p>

- Valor clínico de erdafitinibe;
- Estudos clínicos para doenças raras e terapias-alvo;
- Importância do desfecho de taxa de resposta;
- O estudo de comparação indireta (MAIC);
- Risco de viés e qualidade da evidência;
- Escolha de pembrolizumabe como comparador;
- Duração do tratamento com pembrolizumabe;
- Custo de diagnóstico da alteração genética no FGFR;
- Limitações da análise de custo-efetividade;
- População-alvo e custos na análise de impacto orçamentário
- Dados de epidemiologia na análise de impacto orçamentário
- Análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Todos os tópicos já foram discutidos ao longo desta consulta pública. Entendemos que a política para doenças raras pode apresentar características distintas para avaliação da tecnologia, como por exemplo aceitar uma evidência de estudo fase 2 para incorporação. Neste relatório, deixamos claro que se trata de uma doença rara, porém identificamos que há estudos maiores em desenvolvimento; portanto, há possibilidade de desenvolver estudos maiores mesmo em doenças raras, visando uma decisão mais assertiva. Um estudo publicado em janeiro de 2022 na *Journal of Clinical Epidemiology* avaliou todas as aprovações aceleradas do FDA (254 aprovações), ou seja, aquelas que se basearam em estudos de braço único para a tomada de decisão. O estudo conclui que embora a concessão das aprovações aceleradas do FDA com base em estudos de braço único esteja aumentando, o tamanho do efeito observado nesses estudos foi, em média, modesto. Este resultado pode ser atribuído ao alto risco de viés desses estudos, uma vez que, quando os efeitos dos estudos foram plotados graficamente, 53% dos aprovados cruzaram a linha a nulidade.

5. Referências

1. American Cancer Society. Bladder Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. Cancer A-Z. 2019. p. 24. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8559.00.pdf>
2. American Cancer Society. Survival Rates for Breast Cancer.
3. American Cancer Society. Survival Rates for Prostate Cancer.
4. van Rhijn BWG, Mertens LS, Mayr R, Bostrom PJ, Real FX, Zwarthoff EC, et al. FGFR3 Mutation Status and FGFR3 Expression in a Large Bladder Cancer Cohort Treated by Radical Cystectomy: Implications for Anti-FGFR3 Treatment?† *Eur Urol.* 2020 Nov;78(5):682–7.
5. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema único de Saúde (SUS). 2014. p. 41.

6. Saúde Base ao profissional de. Opdivo (nivolumabe).
7. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Dec;125(13):1716–1716.
8. Baldia PH, Maurer A, Heide T, Rose M, Stoehr R, Hartmann A, et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations in squamous differentiated bladder cancer: a putative therapeutic target for a small subgroup. *Oncotarget.* 2016 Nov;7(44):71429–39.
9. Fischbach A, Rogler A, Erber R, Stoehr R, Poulson R, Heidenreich A, et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene amplifications are rare events in bladder cancer. *Histopathology.* 2015 Apr;66(5):639–49.
10. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak.* 2018 Feb;38(2):200–11.
11. Muresan B, Hu Y, Postma MJ, Ouwens MJ, Heeg B. PCN63 - REVIEW OF NICE HTA SUBMISSIONS INCLUDING MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS AND SIMULATED TREATMENT COMPARISONS. *Value Heal [Internet].* 2018 Oct;21:S24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518334454>
12. Muresan B, Hu Y, Postma MJ, Ouwens MJ, Heeg B. PCN63 - REVIEW OF NICE HTA SUBMISSIONS INCLUDING MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS AND SIMULATED TREATMENT COMPARISONS. *Value Heal [Internet].* 2018 Oct 1;21:S24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.145>
13. Ivanescu C, Skaltsa K, Král P. Acceptance of Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison Methods In Nice Assessments. *Value Heal [Internet].* 2017 Oct 1;20(9):A695. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1785>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de, Saúde. G e I de T em. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021;
15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico - Científicos: 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. 2021;98.
16. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Med.* 2018 Apr;23(2):60–3.
17. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M H, D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A KJ, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ S, B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF HJ. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance. Vol. 355, *BMJ.* 2016. p. i4919.

18. Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburztz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):184–90.
19. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical Trials in Rare Disease. *J Child Neurol*. 2013 Sep;28(9):1142–50.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril

19/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANA CLAUDIA DA CUNHA TRAVASSOS	ABBVIE
4	ANA MARTINS	ANS
5	ANETE MARIA GAMA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ÁVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
8	BÁRBARA OLIVEIRA	ABBVIE FARMACÊUTICA
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
15	CELSO ARRAIS	ABHH
16	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
19	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
20	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	DANIELE PINTO DA SILVEIRA
21	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
23	FLAVIA BIESBROECK	ANS

24	GEÓRGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LAURA T CAMPOS	ABBVIE
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO	ASTELLAS
31	LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN	MINISTÉRIO DA SAÚDE
32	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
33	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
34	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
35	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
36	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
39	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
40	PAULO VITOR DOS SANTOS SOUZA	TAKEDA
41	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL ANUNCIAÇÃO DA SILVA	ABBVIE
43	RAFAEL FORTES	TAKEDA
44	RAQUEL ROCHA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
45	RENATA LOPES	ANS
46	RODOLFO MATTAR ROSA	JANSSEN - CILAG
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
51	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
52	WAGNER GALVÃO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Relatório Final da COSAÚDE – Venetoclax em combinação com obinutuzumabe para leucemia linfocítica crônica (LLC) (UAT 15)

No dia 19 de abril de 2022, no primeiro dia da 4ª 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 94, em relação à proposta de atualização do Rol do Venetoclax em combinação com obinutuzumabe para leucemia linfocítica crônica (LLC).

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da 14.307/2022 e seu conteúdo integral da reunião está disponível em 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 consulta pública 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, como segue:

- ABHH considera que, caso seja imprescindível a especificação de DUT para a tecnologia “venetoclax em combinação com obinutuzumabe” para a primeira linha de tratamento da LLC, é admissível que esta contenha os termos e critérios seguintes: 1) Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL) 2) Pacientes com idade > 65 anos 3) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (definidas por clearance de creatinina 6) (...).
- Unimed do Brasil manifestou-se no sentido de estudarmos as doenças e não as drogas como se fossem terapias isoladas
- AMB e Federação Brasileira de Hospitais endossaram o posicionamento da ABHH

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE
CONSULTA PÚBLICA Nº 94: ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES**

1. Tecnologia e recomendação preliminar	
Nº UAT	15
Tecnologia em saúde	Venetoclax
Indicação de uso	Tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.
Recomendação Preliminar	Favorável à incorporação

Legenda: UAT- Unidade de Análise Técnica

2. Contexto da Proposta de Atualização do Rol
Proposta de atualização do Rol, apresentada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH, visando a incorporação do medicamento Venetoclax indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.

3. Visão geral das contribuições

3.1. Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a recomendação preliminar	86	95,56%
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar	3	3,33%
Discordo da recomendação preliminar	1	1,11%
Total Geral	90	100,00%

3.2. Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	32	35,56%
Outro	9	10,00%
Conselho Profissional	9	10,00%
Interessado no tema	8	8,89%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	6,67%
Paciente	6	6,67%
Grupos/associação/organização de pacientes	5	5,56%

Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	4	4,44%
Sociedade médica	4	4,44%
Órgão de defesa do consumidor	2	2,22%
Empresa/Indústria	2	2,22%
Entidade representativa de operadoras	1	1,11%
Operadora	1	1,11%
Instituição de saúde	1	1,11%
Total Geral	90	100,00%

3.3. Resumo dos principais argumentos apresentados:

- Entre os argumentos concordantes com a recomendação preliminar do COSAÚDE, a maioria das contribuições reiterou os benefícios clínicos da tecnologia reportados no estudo CLL14, destacando como diferencial o tempo fixo e reduzido de tratamento na comparação com outras terapias disponíveis;
- Algumas contribuições foram ao encontro da incorporação, entretanto, propuseram diferentes diretrizes de utilização (DUT). A seguir são sumarizadas as propostas identificadas na consulta pública:
 - PROPOSTA 1
 - 1. Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH a LLC é uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados nunca haverá necessidade de tratamento. É consenso entre hematologistas que apenas pacientes com doença sintomática (definida pelos critérios do iwCLL: presença de citopenias, organomegalias, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento com objetivo de controle prolongado da doença;
 - 2. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou clearance de creatinina < 6).
 - PROPOSTA 2
 - 1. Pacientes que apresentem doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL, tais como presença de citopenias, organomegalias e sintomas constitucionais – cito, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento medicamentoso com objetivo de controle prolongado da doença;
 - 2. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou com clearance de creatinina).
 - PROPOSTA 3
 - 1. Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL);
 - 2. Pacientes com idade > 65 anos;
 - 3. Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (critérios CIRS >6 ou clearance de creatinina).
 - PROPOSTA 4
 - Pacientes não candidatos a RFC (frágeis) ou com indicações claras (del 17p) em primeira linha ou em linhas sequenciais.
- Apenas uma contribuição foi classificada pelo participante como discordante da recomendação preliminar do COSAÚDE. No entanto, constatou-se que o argumento apresentado foi favorável à recomendação preliminar do COSAÚDE.

4. Análise das principais contribuições

4.1. Análise:

Argumento principal	Motivação do contribuinte	Análise da contribuição
Concordo com a recomendação preliminar		
Tempo de tratamento	“(…) Tive oportunidade de acompanhar um paciente que recebeu o esquema acima com boa tolerância e impressionante eficácia (melhora completa dos sintomas com 20 dias de tto). A principal vantagem deste esquema (veneto anti-CD20) é que se trata de um tratamento FINITO (12 meses)!!! Os demais esquemas aprovados para esta indicação são usados até a progressão (na prática 4-5 anos) o que torna o tratamento menos tolerante pelos pacientes e altamente oneroso para o sistema que financia o tratamento.”	A duração de tratamento fixa e reduzida na comparação com ibrutinibe, opção oral atualmente disponível na saúde suplementar, é o principal motivo para reduzido custo e impacto orçamentário. Outros comparadores, ainda que de menor custo, promovem menor sobrevida livre de progressão que venetoclax + obinutuzumabe.
Taxa de remissão completa e toxicidade	“Venetoclax mudou o tratamento da Leucemia linfocítica crônica permitindo uma taxa de remissão completa alta com toxicidade muito tolerável. Sem necessidade de uso de quimioterápicos convencionais e com taxa de internação por complicações mais baixa que a opção FCR.”	O argumento, provavelmente embasado na experiência profissional do participante, contribui para preencher uma lacuna na literatura relacionada à segurança comparativa de venetoclax + obinutuzumabe e FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe). Entretanto, é importante destacar que, atualmente, espera-se predomínio na utilização de ibrutinibe (opção mais eficaz dentre as disponíveis no rol) e, na comparação com essa alternativa, não foi identificada diferença de toxicidade.
Proposta de DUT	A UNIMED reitera a proposta de DUT apresentada durante a 2ª Reunião Técnica do COSAÚDE:	Contribuição registrada para posterior análise em

	<p>“(…) 1.Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH a LLC é uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados nunca haverá necessidade de tratamento. É consenso entre hematologistas que apenas pacientes com doença sintomática (definida pelos critérios do iwCLL: presença de citopenias, organomegalias, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento com objetivo de controle prolongado da doença. 2.População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou clearance de creatinina 65 anos, 3.Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (clearance de creatinina 6).”</p>	<p>caso de recomendação final favorável.</p>
<p>Proposta de DUT</p>	<p>A ABRALÉ tece as seguintes considerações sobre a proposta de DUT apresentada pela UNIMED Brasil: “(…) I. Pacientes com LLC, doença sintomática: como exposto pela ABHH-CT durante a sua apresentação, a LLC é, por definição, uma doença de curso indolente e incurável e para até um terço de todos os pacientes diagnosticados com LLC nunca haverá necessidade de intervenção terapêutica. É consenso entre os hematologistas que apenas os pacientes que apresentem doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL, tais como presença de citopenias, organomegalias e sintomas constitucionais – cito, febre, sudorese, perda de peso – entre outros) devem receber tratamento medicamentoso com objetivo de controle prolongado da doença. II. População do estudo (pacientes com idade > 65 anos ou com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades - definidas pelo critério de score CIRS > 6 ou com clearance de creatinina. III. Fatores citogenético-moleculares de alto risco (del17p ou del/mutação TP53, status mutacional do gene IGVH e cariótipo complexo): os dados já maduros do estudo CLL14, incluídos no dossiê e apresentados pela ABHH-CT durante a 2a Reunião Técnica, deixam claro que os benefícios reportados em termos de objetivo primário (Sobrevida Livre de Progressão - SLP) e objetivos secundários (Doença Residual Mínima - DRM e Tempo Para Próximo Tratamento - TPT) foram amplamente favoráveis ao braço do estudo em que os pacientes receberam tratamento com a combinação venetoclax obinutuzumabe. A diferença estatisticamente significativa de SLP, DRM e TPT foi observada entre os braços do estudo (venetoclax obinutuzumabe versus imunoquimioterapia com clorambucil obinutuzumabe), independentemente da presença ou ausência dos fatores de risco</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>

	<p>citogenético-moleculares. Adicionalmente, é importante lembrar que a realização dos exames citogenético-moleculares possui desafios práticos na saúde suplementar, como por exemplo o fato do Rol atual não prever cobertura obrigatória para o exame do status mutacional do IGVH, dificultando a implementação de forma equânime deste critério. Fatores como a capacidade instalada da rede privada para prover tais exames também precisam ser avaliados nas diferentes regiões, uma vez que em virtude da sua especificidade e alto custo muitas vezes são restritos aos laboratórios de grandes centros. Assim sendo, com base no exposto até o momento, a ABHH considera que, caso seja imprescindível a especificação de DUT para a tecnologia “venetoclax em combinação com obinutuzumabe” para a primeira linha de tratamento da LLC, é admissível que esta contenha os termos e critérios seguintes: 1) Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL) 2) Pacientes com idade > 65 anos 3) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (definidas por clearance de creatinina 6) (...)”</p>	
<p>Outros aspectos</p>	<p>“A Fundação Procon-SP considera o rol de procedimentos uma referência mínima de cobertura obrigatória, servindo como orientação para as prestadoras de serviços de saúde, ou seja, o rol é meramente exemplificativo e não pode ser utilizado como referência única de modo a gerar, automaticamente, a exclusão de cobertura de procedimentos não listados e necessários à garantia da saúde do consumidor. Sobre esse aspecto, a própria redação do art. 10 da Lei nº 9.656/98 garante a cobertura das doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da Organização Mundial da Saúde, excluindo tão somente os procedimentos expressamente indicados no referido artigo. Nesse sentido, em que pese o fato do § 4º do art. 10 da Lei nº 9.656/98 estabelecer que as amplitudes das coberturas, inclusive de transplantes, procedimentos de alta complexidade e tratamentos com antineoplásicos de uso oral serão estabelecidos em norma editada pela ANS, não há como considerar a mera interpretação literal do dispositivo e de forma isolada do teor do “caput” do artigo 10 da Lei de Planos de Saúde. Deve-se prevalecer, na realidade, a interpretação sistemática e teleológica, tendo em vista a amplitude de coberturas conferidas pelo legislador ao considerar o tratamento das doenças listadas pela OMS, bem como a evolução</p>	<p>Compete à ANS, nos termos do art. 4º, inciso III, da Lei nº 9.961/00, elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998.</p> <p>O referido Rol encontra-se definido pela Resolução Normativa nº 465/2021 que, em seu art. art. 2º, estabelece que, para fins de cobertura, considera-se taxativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disposto nesta</p>

<p>da medicina e áreas da saúde. Em resumo, pode-se afirmar que, ressalvadas as exclusões preceituadas no artigo 10 da Lei 9.656/98, os procedimentos não constantes do rol, mas necessários e clinicamente justificados pelo médico assistente, devem ter sua cobertura assegurada pela operadora de assistência à saúde. Ressalte-se, ainda, que a Terceira Turma do Superior Tribunal de Justiça, sedimentou entendimento no sentido de que o Rol de Procedimentos tem caráter exemplificativo: "Superior Tribunal de Justiça AGRAVO INTERNO NO RECURSO ESPECIAL. PLANO DE SAÚDE. OBRIGAÇÃO DE FAZER C/C INDENIZAÇÃO POR DANOS MORAIS. 1. TRATAMENTOS MULTIDISCIPLINARES. COBERTURA DE TRATAMENTO. PACIENTE. LIMITAÇÃO DE SESSÕES. ABUSIVIDADE. LISTA DE PROCEDIMENTOS DA ANS. ROL EXEMPLIFICATIVO. ACÓRDÃO RECORRIDO EM HARMONIA COM A JURISPRUDÊNCIA DESTA CORTE SUPERIOR. SÚMULA 83/STJ. 2. JURISPRUDÊNCIA PACÍFICA DA TERCEIRA TURMA. PRECEDENTE EM SENTIDO CONTRÁRIO NA QUARTA TURMA. RATIFICAÇÃO DA JURISPRUDÊNCIA DESTA TURMA. 3. AGRAVO IMPROVIDO 1. A jurisprudência desta Corte Superior já sedimentou entendimento no sentido de que, "à luz do Código de Defesa do Consumidor, devem ser reputadas como abusivas as cláusulas que nitidamente afetam de maneira significativa a própria essência do contrato, impondo restrições ou limitações aos procedimentos médicos, fonoaudiológicos e hospitalares (v.g. limitação do tempo de internação, número de sessões de fonoaudiologia, entre outros) prescritos para doenças cobertas nos contratos de assistência e seguro de saúde dos contratantes" (AgInt no AREsp 1.219.394/BA, Rel. Ministro Raul Araújo, Quarta Turma, julgado em 7/2/2019, DJe 19/2/2019). 1.1. Além disso, o "fato de eventual tratamento médico não constar do rol de procedimentos da ANS não significa, per se, que a sua prestação não possa ser exigida pelo segurado, pois, tratando-se de rol exemplificativo, a negativa de cobertura do procedimento médico cuja doença é prevista no contrato firmado implicaria a adoção de interpretação menos favorável ao consumidor" (AgRg no AREsp n. 708.082/DF, Relator Ministro João Otávio de Noronha, Terceira Turma, julgado em 16/2/2016, DJe 26/2/2016). 2. Existência de precedente recente da Quarta Turma no sentido de que seria legítima a recusa de cobertura com base no rol de procedimentos mínimos da ANS. 2.1. Ratificação do entendimento firmado desta Terceira Turma</p>	<p>Resolução Normativa e seus anexos.</p>
--	---

	<p>quanto ao caráter exemplificativo do referido rol de procedimentos. Precedente. 3. Agravo interno a que se nega provimento.</p> <p>Seguindo o mesmo entendimento, o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, editou súmula que revela a importância da indicação clínica na decisão do procedimento mais adequado ao consumidor. Eis o teor: “Súmula 102: Havendo expressa indicação médica, é abusiva a negativa de cobertura de custeio de tratamento sob o argumento da sua natureza experimental ou por não estar previsto no rol de procedimentos da ANS”. Portanto, considerando que a definição do tratamento mais adequado à saúde do beneficiário deve ser aquele indicado pelo médico assistente, responsável pelo acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente, e que a inclusão no Rol reduz a necessidade de judicialização para a garantia de acesso a respectiva terapia, opinamos pela incorporação do medicamento no Rol de Procedimento e Eventos em Saúde.”</p>	
Concordo/Discordo parcialmente da recomendação preliminar		
Proposta de DUT	<p>“(…) O G-Ven (12 ciclos) comparado ao G-Clorambucil (12 ciclos), em um único estudo disponível incluindo pacientes com LLC virgens de tratamento e portadores de comorbidades (inelegíveis à esquemas com fludarabina), mostrou ganho significativo em sobrevida livre de progressão; ganho significativo em taxa de resposta geral e taxa de doença residual mínima não detectável. (...) A análise de custo-efetividade deriva de um estudo conduzido apenas em pacientes com comorbidades, potencialmente inelegíveis à fludarabina e não é transponível para toda a população de LLC. Não foi demonstrado que a tecnologia seja a melhor quando os pacientes são elegíveis à dose completa de fludarabina. (...) A estratégia VenG foi incorporada por diversas agências pelo mundo, porém foi direcionada para uma seleção específica de pacientes. Na Austrália e Canadá, a tecnologia foi incorporada para pacientes adultos com LLC, com comorbidades, previamente não tratados e inelegíveis para o tratamento com fludarabina. No Reino Unido, foi incorporado para pacientes adultos com LLC previamente não tratados com deleção 17p ou mutação TP53 ou inelegíveis para tratamento com FCR ou bendamustina rituximabe. Assim sendo, com base na análise das evidências, concordamos com a recomendação preliminar da ANS que sugere a incorporação do medicamento, porém obedecendo a especificação de DUT para a</p>	<p>Contribuição registrada para posterior análise em caso de recomendação final favorável.</p>

	primeira linha de tratamento da LLC com os seguintes critérios: 1) Pacientes com LLC, doença sintomática (definida pelos critérios do IWCLL) 2) Pacientes com idade > 65 anos 3) Pacientes com idade entre 18 e 65 anos com comorbidades (critérios CIRS >6 ou clearance de creatinina).”	
Proposta de DUT	Medicamento útil para tratamento da LLC. Manteria recomendações para uso em pacientes não candidatos a RFC (frágeis) ou com indicações claras (del 17p) em primeira linha ou em linhas sequenciais.	Contribuição registrada para posterior análise.

4.2.Outras considerações:

Algumas contribuições pareciam incompletas/truncadas e mesmo a procura pela continuação do texto em outras participações não permitiu a compreensão da contribuição e por isso não foram aqui apresentadas e analisadas.

4ª Reunião do COSAÚDE, dias 19 e 20 de abril
19/04/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANA CLAUDIA DA CUNHA TRAVASSOS	ABBVIE
4	ANA MARTINS	ANS
5	ANETE MARIA GAMA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ÁVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
8	BÁRBARA OLIVEIRA	ABBVIE FARMACÊUTICA
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
15	CELSO ARRAIS	ABHH
16	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
19	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
20	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	DANIELE PINTO DA SILVEIRA
21	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
23	FLAVIA BIESBROECK	ANS

24	GEÓRGIA ANTONY GOMES DE MATOS	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LAURA T CAMPOS	ABBVIE
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO	ASTELLAS
31	LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN	MINISTÉRIO DA SAÚDE
32	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
33	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
34	MARIA THEREZA CAROLINA DE SOUZA GOUVEIA	ANS
35	MARISA RISCALLA MADI	SBOC/AMB
36	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
39	PAULO NEI DA SILVA JR	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - SENACON
40	PAULO VITOR DOS SANTOS SOUZA	TAKEDA
41	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
42	RAFAEL ANUNCIAÇÃO DA SILVA	ABBVIE
43	RAFAEL FORTES	TAKEDA
44	RAQUEL ROCHA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
45	RENATA LOPES	ANS
46	RODOLFO MATTAR ROSA	JANSSEN - CILAG
47	SILVANA M B KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
51	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
52	WAGNER GALVÃO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	7
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Risanquizumabe
Indicação de uso:	Psoríase em placas moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação de uso à terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) em pacientes adultos.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	65
Nº do Protocolo	2021.2.000035
Recomendação Final da ANS	Favorável à incorporação
DUT Final	<p>DUT 65. TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA</p> <p>65.5 PSORÍASE</p> <p>Cobertura obrigatória dos medicamentos Adalimumabe, Etanercepte, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe, Ustequinumabe ou Risanquizumabe para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <p>a. Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10;</p> <p>b. Acometimento superior a 10% da superfície corporal;</p>

	<p>c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10;</p> <p>d. Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;</p> <p>e. Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;</p> <p>f. Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10</p>
<p>Motivação para a Recomendação Final</p>	<p>Os três ensaios clínicos randomizados utilizados na análise de evidências demonstram superioridade do Risanquizumabe em comparação ao placebo e ao Ustequinumabe no que diz respeito aos desfechos relevantes para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave incluindo perfil de segurança. Em relação à análise econômica o Risanquizumabe se apresentou custo-efetivo em relação a 5 de seus 7 comparadores. Os estudos apontam para uma economia de recursos para a saúde suplementar com a incorporação da tecnologia.</p>

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	8
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Brigatinibe
Indicação de uso:	Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), em primeira linha.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000036
Recomendação Final da ANS	Favorável à incorporação
DUT Final	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: brigatinibe. Localização: pulmão. Indicação: primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
Motivação para a Recomendação Final	Os resultados da comparação indireta, considerando os medicamentos constantes no Rol para a mesma indicação, sugerem que brigatinibe pode ser superior ao crizotinibe no aumento da sobrevida livre de progressão, porém nenhum benefício significativo foi observado quando

	comparado ao alectinibe. Para a sobrevida global e eventos adversos, as estimativas foram imprecisas, indicando nenhuma diferença significativa em todas as comparações envolvendo brigatinibe. Os estudos econômicos apontam para a redução de custo no tratamento na comparação entre brigatinibe e crizotinibe.
--	--

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	9
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso:	Câncer de colorretal metastático que foram previamente tratados com dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada, ou seja, terceira linha de tratamento.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000040
Recomendação Final da ANS	Favorável à incorporação
DUT Final	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: trifluridina mais cloridrato de tipiracila Localização: colorretal Indicação: Cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral trifluridina + cloridrato de tipiracila para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR.

Motivação para a Recomendação Final	A evidência disponível sobre eficácia e segurança do FTD/TPI para câncer colorretal metastático é baseada em uma metanálise de três ensaios clínicos randomizados com certeza da evidência moderada para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão e de baixa certeza para quaisquer eventos adversos e para eventos adversos graves. As evidências robustas aliadas a um cenário de necessidade não atendida, motivam a recomendação favorável à incorporação.
--	---

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	10
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Levomalato de Cabozantinibe
Indicação de uso:	Monoterapia para o tratamento de carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com tosilato de sorafenibe.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000044
Recomendação Final da ANS	Desfavorável à incorporação
DUT Final	Não se aplica.
Motivação para a Recomendação Final	<p>Há apenas um ensaio clínico de cabozantinibe em comparação com placebo (CELESTIAL), no qual o medicamento foi superior, com eventos adversos manejáveis. A certeza da evidência foi moderada para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.</p> <p>Atualmente, todos os estudos de medicamentos para esta indicação de HCC são comparações com placebo. Assim, os dados comparativos entre as intervenções disponíveis no Rol provêm de meta-análises indiretas, por meio de análises estatísticas, que podem ter limitações próprias. Os resultados desses estudos apontam para a falta de diferença estatisticamente</p>

	<p>significativa entre o cabozantinibe e o regorafenibe ou o ramucirumabe nos desfechos principais de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com certeza da evidência variando de baixa a muito baixa.</p> <p>As elevadas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) - R\$ 1,4 milhões por AVAQ e R\$ 903 mil por AVG na comparação com regorafenibe, associadas à fragilidade das evidências científicas e à disponibilidade de tecnologias alternativas no Rol, motivam a recomendação final para não incorporação.</p>
--	---

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	12
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Trifluridina + Cloridrato de tipiracila
Indicação de uso:	Tratamento de terceira linha de pacientes adultos com câncer gástrico metastático incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000042
Recomendação Final da ANS	Favorável à incorporação
DUT Final	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI). Localização: estômago. Indicação: pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada.
Motivação para a Recomendação Final	As evidências sobre a efetividade e segurança da trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) em terceira linha para o tratamento de pacientes com câncer gástrico metastático são baseadas em um

	ECR (com baixo de risco de viés) comparado ao placebo, o qual demonstrou benefícios em termos de ganho estatisticamente significativo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão e pouca ou nenhuma diferença na frequência de eventos adversos graves. As evidências robustas aliadas a um cenário de necessidade não atendida, motivam a recomendação favorável à incorporação.
--	--

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	13
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Erdafitinibe
Indicação de uso:	Tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000037
Recomendação Final da ANS	Desfavorável à incorporação
DUT Final	Não se aplica
Motivação para a Recomendação Final	A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do erdafitinibe para tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático com alterações no FGFR e tratados previamente com quimioterapia é baseada em um estudo clínico de fase II, envolvendo 99 pacientes, sem grupo comparador e classificado como risco de viés sério. Estes critérios metodológicos geram grandes incertezas na confiança dos

	resultados, sendo que a qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa para todas as comparações e desfechos avaliados. Todos esses fatores aliados motivaram a recomendação de não incorporação da tecnologia.
--	---

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

RELATÓRIO RESUMIDO DE RECOMENDAÇÃO FINAL

Nº da UAT:	15
Classificação:	Ordinária
Unidade cadastral:	TECIND
Tecnologia em saúde:	Venetoclax
Indicação de uso:	Tratamento em primeira linha de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em combinação com obinutuzumabe.
Tipo de tecnologia em saúde:	Medicamento
Tipo de PAR:	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol
Procedimento/evento em saúde no Rol:	TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)
Nº da DUT:	64
Nº do Protocolo	2021.2.000043
Recomendação Final da ANS	Favorável à incorporação
DUT Final	DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER Substância: venetoclax Localização: Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) Indicação: em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em primeira linha de tratamento.
Motivação para a Recomendação Final	No ensaio clínico randomizado fase 3, aberto (CLL14), Venetoclax + obinutuzumabe (V+O) na comparação com clorambucil + obinutuzumabe reduziu o risco de progressão da doença em 47% a 78% (certeza de evidência MODERADA). V+O aumentou a chance de resposta global em 2,3 vezes e a chance de doença residual mínima indetectável em 2,6 a 16,0 vezes

	<p>(certeza de evidência ALTA). Mostrou-se uma medicação com bom perfil de segurança, visto que a descontinuação devido a evento adverso e frequência de pacientes com evento adverso de qualquer grau foi similar entre os grupos. Além dos benefícios clínicos, os estudos econômicos sugerem economia para a saúde suplementar com a incorporação da tecnologia.</p>
--	---

Legendas:

DUT – Diretriz de Utilização

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica